



Università degli Studi di Padova

**CORSO DI LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO
IN MEDICINA E CHIRURGIA**

Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche

U.O.C. Gastroenterologia

Direttore: Ch.ma Prof.ssa Patrizia Burra

TESI DI LAUREA

**L'indice di Severità per l'Esofagite
Eosinofila Evidenzia i Cambiamenti Clinici
Progressivi in Pazienti in Trattamento con
Budesonide Orodispersibile**

Relatore: Prof. Edoardo Vincenzo Savarino

Correlatore: Dott.ssa Daria Maniero

Laureando: Tommaso Rigoni

Anno accademico 2023-2024

INDICE

RIASSUNTO	1
ABSTRACT	3
INTRODUZIONE	5
ANATOMIA DELL'ESOFAGO	5
Anatomia macroscopica	5
Innervazione	5
Anatomia microscopica	6
PATOLOGIE EOSINOFILE DEL TRATTO GASTROENTERICO	6
ESOFAGITE EOSINOFILA	7
CENNI STORICI	8
EPIDEMIOLOGIA	9
EZIOPATOGENESI E FISOPATOLOGIA	11
Introduzione	11
Genetica	12
Trigger ambientali	13
Disfunzione della barriera mucosale	14
Immunopatogenesi	15
Storia naturale della malattia	19
CLINICA	19
Presentazione clinica	19
Questionari clinici	20
ENDOSCOPIA	23
Generalità	23
EREFS score	23
BIOPSIA ED ESAME ISTOLOGICO	27
DIAGNOSI	28
Algoritmo e criteri diagnostici	28
EoE diagnostic panel	30
INDICE DI SEVERITÀ DI MALATTIA PER L'EOE (I-SEE)	31
TERAPIA	34

Generalità	34
Dieta di eliminazione	35
Terapia farmacologica: PPI	35
Terapia farmacologica: Corticosteroidi topici	36
Altre terapie farmacologiche	37
Terapie farmacologiche emergenti	37
Trattamento endoscopico	38
Dilatazione esofagea	38
Rimozione del bolo alimentare	39
VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA TERAPEUTICA	39
SCOPO DELLO STUDIO	42
MATERIALI E METODI	42
DISEGNO DELLO STUDIO	42
DATI RACCOLTI	43
DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME	44
ANALISI STATISTICA	45
RISULTATI	46
RECLUTAMENTO DEI PAZIENTI	46
RISULTATI AL BASELINE	47
RISULTATI DOPO 12 SETTIMANE DI TERAPIA CON BOS	53
RISULTATI DOPO 52 SETTIMANE DI TERAPIA CON BOS	58
DATI SULLA SICUREZZA DEL FARMACO JORVEZA (BOS)	63
DISCUSSIONE E CONCLUSIONE	64
BIBLIOGRAFIA	67

RIASSUNTO

Background: l'esofagite eosinofila è una patologia infiammatoria cronica immuno/antigene-mediata caratterizzata clinicamente da disfunzione esofagea ed istologicamente da un'infiltrazione eosinofila (>15 eos/HPF) localizzata nell'esofago. La diagnosi si basa sul riscontro delle caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche tipiche della malattia e sull'esclusione di altre possibili cause di eosinofilia. Il trattamento di prima linea, ad oggi, prevede l'utilizzo di PPI, corticosteroidi topici o dieta di esclusione e dev'essere mantenuto a lungo termine in quanto in grado di indurre la remissione ma non la guarigione della patologia.

Per quanto riguarda la valutazione della risposta alla terapia, allo stato attuale, non ci sono precise indicazioni su quale sia l'approccio più adeguato e quali siano i parametri maggiormente indicativi. Nel 2022 è stato formulato un indice di severità di malattia per l'esofagite eosinofila (I-SEE) che tiene conto contemporaneamente degli aspetti clinici, endoscopici ed istologici dell'EoE, categorizzando la malattia in: inattiva, lieve, moderata e severa. L'I-SEE si è visto essere uno strumento promettente ed affidabile nella valutazione della risposta terapeutica, sebbene siano necessari ulteriori studi per validarne l'applicazione nella pratica clinica.

Scopo dello studio: Questo studio osservazionale si è posto come obiettivo primario quello di applicare l'I-SEE ad una coorte di pazienti affetti da EoE pre e post terapia con Jorveza (BOS), ed osservarne l'andamento nel tempo (al baseline, a 12 e a 52 settimane dall'inizio della terapia) per valutarne la validità e l'efficacia nel monitorare la risposta alla terapia. Inoltre, come scopo secondario, è stato analizzato il profilo di sicurezza del farmaco.

Materiali e metodi: si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo-prospettico che ha valutato pazienti affetti da EoE di età ≥ 18 anni in terapia con BOS, seguiti presso l'U.O.C. di Gastroenterologia di Padova. Di questi pazienti è stata valutata la risposta alla terapia tramite l'utilizzo dell'I-SEE e contestualmente sono stati riportati gli effetti collaterali del trattamento.

Risultati: nello studio sono stati arruolati 85 pazienti affetti da EoE, di cui 67 maschi (78,8%), con età mediana alla diagnosi di 30 anni (IQR: 22-50).

È stata valutata la severità della malattia dei pazienti al baseline attraverso l'I-SEE score ottenendo la seguente distribuzione: 4 pazienti (4/85, 4,7%) con EoE severa, 49 pazienti (49/85, 57,7%) con EoE moderata e 32 pazienti (32/85, 37,7%) con EoE lieve. Il valore mediano dell'I-SEE al baseline era di 7 (6-8).

Dopo 12 settimane di trattamento con BOS si è osservato un miglioramento della severità della malattia nei 67 pazienti venuti a controllo, evidenziato dalla riduzione dell'I-SEE score di 4 punti (7, IQR: 6-8 vs 3, IQR: 2-3, $p < 0.001$). La distribuzione della severità della malattia a 12 settimane era la seguente: 1 paziente (1/67, 1,5%) con EoE moderata, 61 pazienti (61/67, 91,1%) con EoE lieve e 5 pazienti (5/67, 7,5%) con EoE inattiva; nessun paziente presentava una malattia severa.

Al follow-up eseguito dopo 52 settimane di trattamento con BOS, su 39 pazienti che hanno eseguito un controllo endoscopico, 33 (84,6%) presentavano una malattia lieve e 6 (15,4%) una malattia inattiva; nessun paziente presentava una malattia moderata o severa. L'I-SEE score dopo 52 settimane di trattamento si era ridotto di 5 punti rispetto al baseline (7, IQR: 6-8 vs 2, IQR: 1-3, $p < 0.001$).

Durante l'intero periodo di follow-up, 10 pazienti (11,8%) hanno riportato almeno un effetto collaterale del farmaco che richiedesse un trattamento aggiuntivo, in particolare si sono verificati 7 casi (7/10, 8,2%) di candidosi orale e 3 casi (3/10, 3,5%) di tosse; nessuno di questi ha necessitato della sospensione del trattamento.

Conclusioni: i risultati dello studio confermano l'affidabilità e l'efficacia dell'I-SEE come strumento per valutare la risposta alla terapia con BOS nei pazienti affetti da EoE. Inoltre evidenziano un buon profilo di sicurezza del farmaco Jorveza (BOS) dopo 52 settimane di trattamento.

ABSTRACT

Background: Eosinophilic Esophagitis (EoE) is a chronic immune/antigen-mediated inflammatory condition, characterized clinically by esophageal dysfunction and histologically by eosinophilic infiltration (>15 eos/HPF) localized in the esophagus. Diagnosis relies on the identification of clinical, endoscopic, and histological features typical of the disease, alongside the exclusion of other potential causes of eosinophilia. First-line treatments currently include proton pump inhibitors (PPIs), topical corticosteroids, or an elimination diet, which must be maintained long-term as they induce remission but do not cure the disease. Presently, there are no precise guidelines on the most appropriate approach or parameters for evaluating therapeutic response. In 2022, the I-SEE (Index of Severity for EoE) was developed, incorporating clinical, endoscopic, and histological aspects of EoE, categorizing the disease into: inactive, mild, moderate, and severe. The I-SEE has shown to be a promising and reliable tool for evaluating therapeutic response, although further studies are needed to validate its clinical application.

Aim of the study: This observational study primarily aimed to apply the I-SEE to a cohort of patients with EoE before and after therapy with Jorveza (BOS) and observe its trend over time (at baseline, 12, and 52 weeks from the start of therapy) to assess its validity and effectiveness in monitoring therapeutic response. Additionally, the study aimed to analyze the safety profile of the drug.

Materials and Methods: This retrospective-prospective observational study evaluated patients aged ≥ 18 years with EoE undergoing BOS therapy, followed at the Gastroenterology Unit of Padua. The response to therapy was assessed using the I-SEE, and treatment side effects were also reported.

Results: In the study were enrolled 85 patients with EoE, of whom 67 were male (78.8%), with a median age at diagnosis of 30 years (IQR: 22-50). Baseline disease severity was assessed using the I-SEE score, resulting in the following distribution: 4 patients (4/85, 4,7%) with severe EoE, 49 patients (49/85, 57,7%) with moderate EoE, and 32 patients (32/85, 37,7%) with mild EoE. The median I-SEE score at baseline was 7 (IQR: 6-8).

After 12 weeks of treatment with BOS, an improvement in disease severity was observed in the 67 patients who returned for follow-up, indicated by a reduction in the I-SEE score by 4 points (7, IQR: 6-8 vs 3, IQR: 2-3, $p < 0.001$). The distribution of disease severity at 12 weeks was as follows: 1 patient (1/67, 1,5%) with moderate EoE, 61 patients (61/67, 91,1%) with mild EoE, and 5 patients (5/67, 7,5%) with inactive EoE; no patients exhibited severe disease.

At the follow-up conducted after 52 weeks of BOS treatment, among the 39 patients who underwent endoscopic examination, 33 (84,6%) had mild disease and 6 (15,4%) had inactive disease; no patients exhibited moderate or severe disease. The I-SEE score after 52 weeks of treatment was reduced by 5 points compared to baseline (7, IQR: 6-8 vs 2, IQR: 1-3, $p < 0.001$).

Throughout the entire follow-up period, 10 patients (11,8%) reported at least one drug-related side effect requiring additional treatment, specifically 7 cases (7/10, 8,2%) of oral candidiasis and 3 cases (3/10, 3,5%) of cough; none of these required discontinuation of the treatment.

Conclusions: The study results confirm the reliability and effectiveness of the I-SEE as a tool for evaluating the therapeutic response to BOS in patients with EoE. Additionally, they highlight a good safety profile for Jorveza (BOS) after 52 weeks of treatment.

INTRODUZIONE

ANATOMIA DELL'ESOFAGO

Anatomia macroscopica

L'esofago è un condotto muscolare di forma tubulare che nell'adulto raggiunge i 18-26 cm di lunghezza e 2-3 cm di diametro, il quale mette in comunicazione la faringe con lo stomaco. Il lume a riposo è virtuale in quanto le pareti collabiscono dando la tipica conformazione stellata, mentre diviene reale al passaggio del bolo alimentare e dei liquidi. può essere suddiviso in tre porzioni: cervicale, toracica ed addominale.

La porzione cervicale si estende dalla giunzione faringo-esofagea all'incisura sopra-sternale; a questo livello l'esofago è delimitato anteriormente dalla trachea, posteriormente dalla colonna vertebrale a livello di C5-C6 e lateralmente dalle carotidi comuni e dalla tiroide.

La porzione toracica decorre nel mediastino posteriore, dall'incisura soprasternale allo iato diaframmatico, passando inizialmente dietro alla trachea, alla biforcazione tracheale e al bronco principale sinistro, per poi proseguire dietro all'arco aortico a livello della vertebra T4. Dall'altezza di T8, fino allo iato diaframmatico, l'esofago decorre anteriormente all'aorta toracica.

L'esofago addominale infine, si estende dallo iato diaframmatico fino all'orifizio cardiaco dello stomaco, poggiando anteriormente sul solco esofageo del lobo epatico sinistro.

Quest'organo è dotato di attività peristaltica e presenta due zone ad alta pressione che prevengono il reflusso di cibi e liquidi, lo sfintere esofageo superiore (SES) ed inferiore (SEI) [1,2].

Innervazione

L'innervazione dell'esofago è a carico del sistema nervoso autonomo: sono presenti plessi nervosi nello strato sottomucoso (plesso di Meissner) e muscolare (plesso di Auerbach). La componente parasimpatica fa capo primariamente al nervo vago, responsabile della regolazione della contrattilità muscolare e della secrezione ghiandolare, ed ai nervi spinali, che garantiscono la vasocostrizione, la contrazione

degli sfinteri (SES e SEI), il rilassamento della muscolatura di parete e l'aumento dell'attività ghiandolare e peristaltica [1,3].

Anatomia microscopica

La parete esofagea è composta da quattro strati o tonache: mucosa, sottomucosa, muscolare propria e avventizia; a differenza di gran parte del restante tratto gastrointestinale, l'esofago non è ricoperto da sierosa.

La mucosa è interamente ricoperta da un epitelio squamoso pluristratificato non cheratinizzato, fatta eccezione per lo SEI, dove si ha la compresenza di epitelio squamoso e colonnare. Al di sotto dell'epitelio è presente uno strato di connettivo lasso, noto come lamina propria, ed infine uno strato di muscolatura liscia a decorso longitudinale, la *muscularis mucosae*, che separa la lamina propria dalla sottomucosa.

La sottomucosa consiste in uno strato di connettivo nel quale sono presenti cellule di diversa natura: linfociti, plasmacellule, cellule nervose (plesso di Meissner), una rete capillare (plesso di Heller) e le ghiandole mucose [2].

La tonaca muscolare propria è responsabile della motilità esofagea. La regione prossimale dell'esofago presenta esclusivamente fibre muscolari scheletriche, quella distale solo fibre muscolari lisce; nella porzione media si ha un insieme delle due componenti, le quali formano la cosiddetta zona di transizione muscolare. Lungo tutto il decorso dell'organo, tali fibre si dispongono in due strati, quello interno ad andamento circolare e quello esterno ad andamento longitudinale [4].

L'avventizia è uno strato di tessuto fibroso che ricopre l'esofago connettendolo alle strutture circostanti. È composta da tessuto fibroso lasso con fibre elastiche e contiene piccoli vasi, canalicoli linfatici e fibre nervose [5].

PATOLOGIE EOSINOFILE DEL TRATTO GASTROINTESTINALE

Le patologie eosinofile del tratto gastrointestinale (EGIDs) sono delle patologie croniche, immuno-mediate, caratterizzate clinicamente da sintomi gastrointestinali e istologicamente da un quadro di flogosi a prevalenza eosinofila, che interessano specifiche regioni del tratto gastroenterico, in assenza di altre cause di eosinofilia [6]. Tra queste patologie, l'esofagite eosinofila (EoE) è ad oggi la più comune e maggiormente caratterizzata dal punto di vista clinico, diagnostico e terapeutico.

Nel 1937, Kaijser descrisse un caso di gastrite eosinofila (EoG), il quale è considerato il primo caso di EGID riportato in letteratura. Il primo caso di EoE risale invece al 1978; da questa data sono stati fatti enormi passi avanti in termini di studi e conoscenze riguardo la fisiopatologia, la diagnosi e la gestione di tale patologia. al contrario, le non-EoE EGIDs sono rimaste per lungo tempo sottostudiate, tant'è che non esistono ancora delle linee guida per la loro diagnosi ed il loro trattamento. L'approccio diagnostico è complesso, in quanto prevede la valutazione della presentazione clinica associata ad un incremento dell'infiltrato eosinofilo nel tratto GI interessato e contemporanea esclusione di altre patologie che entrano in diagnosi differenziale.

Anche il trattamento risulta complesso, in quanto, ad oggi, non sono presenti in commercio farmaci specifici approvati dalla FDA, e la maggior parte dei dati relativi al trattamento di queste patologie provengono da case-report o studi retrospettivi [7].

Un'altra criticità relativa alle EGIDs riguarda la nomenclatura. Il termine "EGIDs" infatti, risale solamente al 2022, definito da un consensus internazionale. Questo termine comprende tutte le diverse patologie eosinofile del tratto gastroenterico, mentre è stata proposta una nomenclatura a due livelli che definisce le varie forme di EGIDs: il primo livello fornisce una descrizione di base della localizzazione di malattia, il secondo livello invece permette una definizione più specifica. Sono state quindi identificate quattro principali patologie: esofagite eosinofila (EoE), gastrite eosinofila (EoG), enterite eosinofila (EoN), la quale comprende delle sottospecificazioni quali duodenite eosinofila (EoD), digiunite eosinofila (EoJ) e ileite eosinofila (EoI), ed infine colite eosinofila (EoC) [6,7]. (Figura 1)

ESOFAGITE EOSINOFILA

Secondo le più recenti linee guida, l'esofagite eosinofila è definita come una patologia cronica, immuno-/antigene-mediata, limitata clinicamente e istopatologicamente all'esofago. È caratterizzata da sintomi di disfunzione esofagea e da un quadro di flogosi eosinofila. Un riscontro istologico di eosinofili >15 per campo ad alto ingrandimento (HPF; corrispondente ad un ingrandimento microscopico di 400x), associato alla presenza di sintomi tipici, è diagnostico per EoE [8].

Fino al 2011 si continuò a porre l'attenzione sulla risposta al trattamento con PPI come criterio diagnostico, in particolare venne proposta una categoria di malattia definita "esofagite eosinofila PPI-responsiva" (PPI-REE). Tale definizione fa riferimento ai pazienti con caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche compatibili con EoE che rispondono alla terapia con PPI, anche in assenza di MRGE.

Nel 2011 venne proposta la prima definizione formale della malattia, descritta come "patologia cronica, immuno-/antigene-mediata, isolata all'esofago, caratterizzata da sintomi da disfunzione esofagea e da un'inflammatione eosinofilo-predominante alla biopsia". Persisteva la necessità di escludere altre possibili cause locali o sistemiche di eosinofilia esofagea. Numerose evidenze portarono inoltre gli esperti a non considerare più come due entità distinte l'EoE e la PPI-REE, in quanto estremamente simili anche a livello genetico e allo stesso tempo molto diverse dalla MRGE. Le principali novità introdotte nel 2011 furono quindi l'abolizione del termine PPI-REE e la revisione del ruolo dei PPI, non più utilizzati a scopo diagnostico, ma entrati a tutti gli effetti a far parte della prima linea terapeutica per l'EoE [14,15].

EPIDEMIOLOGIA

L'esofagite eosinofila nelle ultime due decadi è diventata una delle principali patologie del tratto gastrointestinale superiore e durante questo periodo la sua epidemiologia è cambiata molto rapidamente. L'EoE era infatti considerata una patologia rara, evidenziata solamente da alcuni case-report, mentre ad oggi è una condizione che si riscontra di frequente nei reparti di gastroenterologia, in pronto soccorso e durante gli esami endoscopici [16].

Per quanto riguarda l'incidenza, numerosi studi ne hanno indagato l'andamento negli anni, soprattutto in Nord America ed in Europa, ed hanno evidenziato che è in netto aumento [17–21]. Il primo studio che ha evidenziato questo incremento è stato quello di Straumann et al., del 2005 [22].

Nel 2023, la review di Hahn et al. ha evidenziato che dal 1976 al 2022 l'incidenza cumulativa globale risulta essere di 5.31 casi per 100000 abitanti-anno (95% CI, 3.98-6.63) (Figura 2). Ha inoltre messo in luce che l'EoE ha un'incidenza maggiore nelle regioni ad alto reddito, nei pazienti di sesso maschile e nel Nord America [23].

È una patologia che può colpire tutte le età con un picco di incidenza tra i 30 e i 50 anni, il sesso maschile è risultato essere uno dei principali fattori di rischio sia nella popolazione adulta che in quella pediatrica, inoltre, rinite, asma ed eczema sono notevolmente più comuni in pazienti con EoE rispetto alla popolazione generale [14].

In concomitanza con l'aumento dell'incidenza, è stato osservato anche un aumento della prevalenza, con una distribuzione disomogenea su scala globale.

Si è registrata infatti una maggior prevalenza in regioni come Europa occidentale, Nord America e Australia, mentre in Giappone e Cina si attesta a livelli molto minori. Questa differenza nella distribuzione geografica della prevalenza dell'EoE apre le porte a futuri studi volti a comprenderne le cause e soprattutto a studiare l'impatto dei diversi fattori ambientali. Dai dati più recenti la prevalenza periodale su scala globale si attesta su 40.04 casi per 100000 abitanti-anno (95% CI, 31.10-48.98) (Figura 2), con gli stessi fattori di rischio descritti in precedenza [16,23].

Nelle ultime due decadi si è cercato di comprendere quali fossero le ragioni di un aumento così rapido dell'incidenza e della prevalenza della malattia e, sebbene alcuni fattori genetici siano stati associati con l'EoE, la velocità con cui sono aumentati i casi diagnosticati suggerisce che un ruolo cardine in questo processo sia svolto dall'esposizione a fattori ambientali. Una prima ipotesi è la cosiddetta "ipotesi dell'igiene", secondo la quale si sta verificando una riduzione della tolleranza immunitaria nella specie umana dovuta alle migliori condizioni igieniche in cui vive la popolazione dei paesi ad alto reddito [24].

Nonostante siano stati considerati molteplici allergeni come possibili trigger di malattia, tra cui allergeni alimentari ed aero-allergeni, ad oggi non è ancora chiara l'associazione tra questi e lo sviluppo dell'EoE, così come non è chiaro il ruolo di altri fattori ambientali [16,25,26].

Sono stati presi in considerazione anche fattori di rischio infettivi, in particolare, i dati più significativi riportano un'associazione inversa tra *Helicobacter pylori* ed EoE. Si è ipotizzato che, inducendo l'*H. pylori* una risposta immunitaria prevalentemente di tipo T-helper 1 nell'ospite, la sua assenza predispone nell'uomo ad una risposta immunitaria maggiormente orientata verso un tipo T-helper 2, associato generalmente a quadri di atopia ed autoimmunità [27].

Recentemente sono stati studiati anche possibili fattori di rischio del periodo post-natale e prima infanzia: è stato evidenziato che l'assunzione di antibiotici nel primo anno di vita porta ad un incremento della probabilità di diagnosi di EoE in età pediatrica. Anche altri fattori, tra cui il parto cesareo e la nascita pretermine, potrebbero essere associati allo sviluppo di EoE. Tuttavia sono necessari ulteriori studi per comprendere meglio i possibili meccanismi patogenetici alla base [28,29].

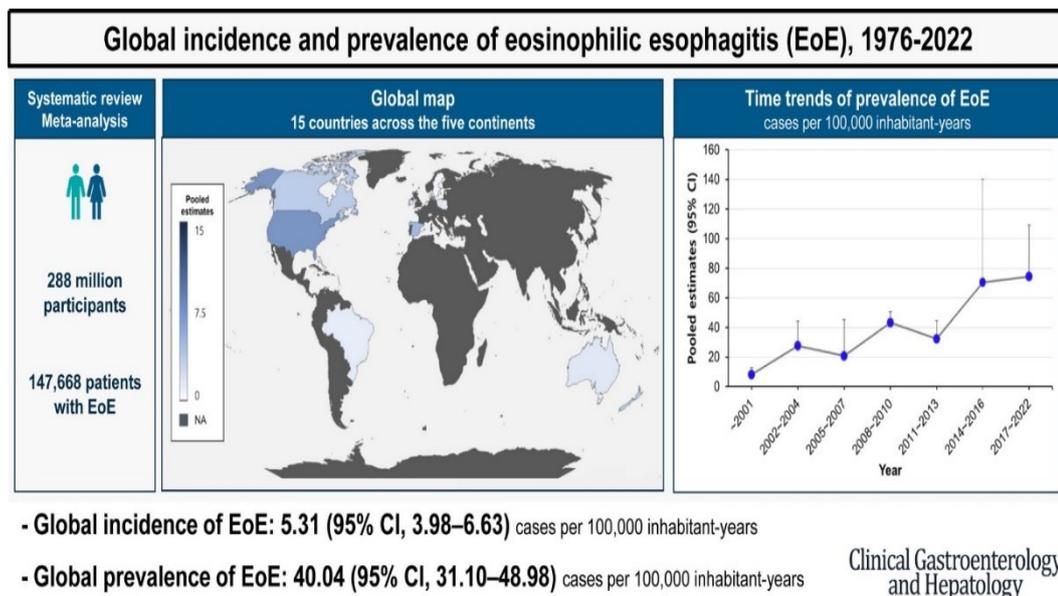


Figura 2: incidenza e prevalenza dell'EoE su scala globale dal 1976 al 2022 [23].

EZIOPATOGENESI E FISIOPATOLOGIA

Introduzione

Ad oggi l'eziopatogenesi dell'EoE non è ancora del tutto compresa, ma si riconoscono alcuni meccanismi patogenetici alla base dello sviluppo della malattia, tra cui fattori genetici, età, comorbidità allergiche ed esposizione ad allergeni. (Figura 3).

Ha un ruolo fondamentale nella fisiopatologia dell'EoE la presenza di un meccanismo patologico disregolato e progressivo che si instaura tra l'epitelio esofageo anomalo e il sistema immunitario del paziente. L'epitelio esofageo di questi pazienti presenta una funzione di barriera alterata che, in seguito all'esposizione ad allergeni, stimola lo sviluppo di una risposta immunitaria di tipo 2. L'infiammazione di natura allergica induce un ulteriore deterioramento dell'integrità della mucosa esofagea, con la presenza di flogosi cronica,

rimodellamento tissutale, una progressiva perdita di funzione dell'organo e quindi l'insorgenza della classica sintomatologia disfagica e blocco del bolo alimentare [30].

Inoltre, numerosi studi hanno riscontrato una forte familiarità nell'insorgenza dell'EoE: infatti, la diagnosi di EoE determina un aumento del rischio di sviluppare la patologia per gli altri componenti della famiglia [31,32].

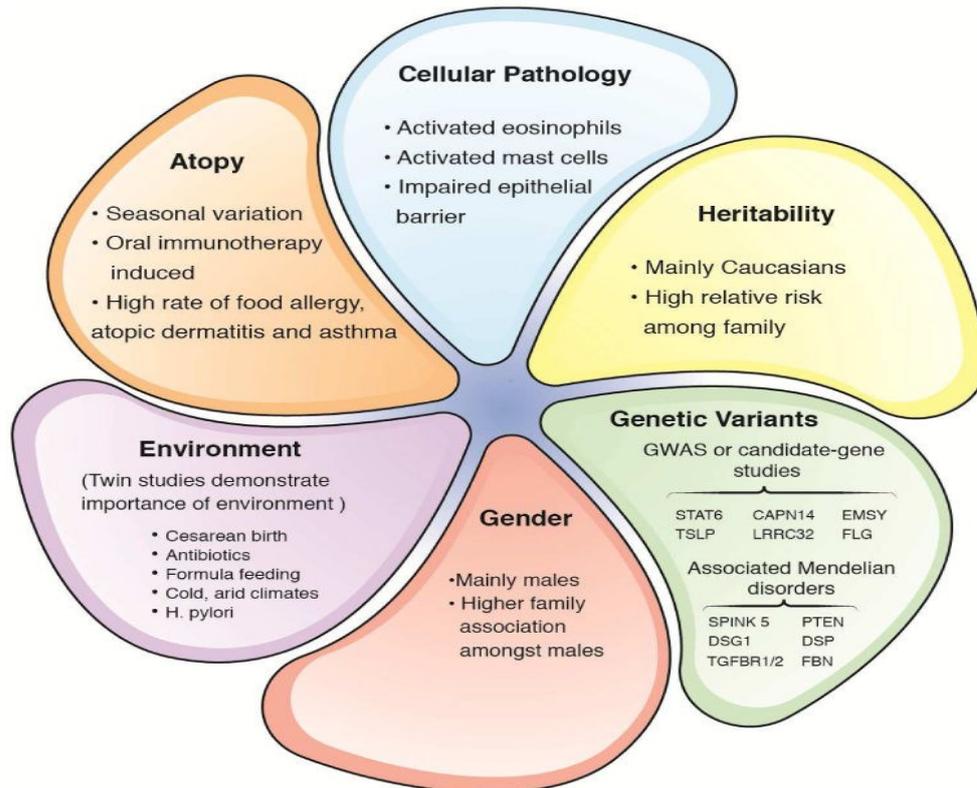


Figura 3: Panoramica dei fattori patogenetici dell'EoE [33].

Genetica

Il contributo della componente genetica nel determinare il quadro fisiopatologico dell'EoE è evidenziato dalla maggior incidenza della malattia in familiari di primo grado dei pazienti affetti. Nel pattern di trasmissione familiare dell'EoE solo in alcuni rari casi è stata riscontrata una mutazione di un singolo gene driver, responsabile del pattern di trasmissione monogenico, come mutazioni dei geni TGFBR1/2 [33]. Più frequentemente la patologia è caratterizzata da un pattern di trasmissione complesso, influenzato dall'interazione di più loci genetici e dall'ambiente.

Alcuni studi di genome-wide association (GWAS) eseguiti su pazienti con EoE, hanno identificato numerosi loci di suscettibilità significativi [34,35]. I principali loci genici individuati sono 4 (5q22 [*TSLP/WDR36*], 2p23 [*CAPN14*], 11q13 [*LRRC32/EMSY*] e 16p13 [*CLECI6A/DEX1*]), anche se alcuni studi di associazione gene-fenotipo hanno identificato dei loci genici addizionali che risultano essere correlati alla malattia [34,36,37]. Complessivamente, molti dei geni identificati sembrano influenzare la funzionalità della barriera epiteliale esofagea e la risposta immunitaria di tipo T-helper 2 (Th-2). Ne è un esempio il gene *TSLP*, identificato come uno dei maggiori responsabili dell'induzione del processo patogenetico dell'EoE, il quale codifica per la proteina linfopoietina stromale timica (TSLP), i cui livelli sono significativamente più elevati nei pazienti con patologie atopiche, tra cui anche l'EoE [38,39]. Un altro gene implicato è il gene *CAPN14*, responsabile dell'attivazione di un pathway che porta all'alterazione delle funzioni di base delle cellule epiteliali, inclusa l'integrità della barriera epiteliale [40]. Infine, la maggior parte dei loci di rischio identificati sono localizzati al di fuori delle regioni geniche codificanti, suggerendo che un ruolo chiave nella patogenesi dell'EoE sia svolto dalla regolazione genica genotipo-dipendente [30,41].

Trigger ambientali

Come già descritto in precedenza, l'importanza dei fattori ambientali nel processo patogenetico dell'EoE è ormai stata accertata e i trigger maggiormente coinvolti risultano essere quelli di natura alimentare e gli aero-allergeni ambientali [42].

Tra gli allergeni alimentari più comunemente associati all'EoE si riconoscono il latte, le uova, la soia, il grano.[43]. È stato osservato da Hill et al., attraverso uno studio su un'estesa coorte di pazienti pediatrici, che nei bambini con allergia alimentare IgE-mediata (IgE-FA) la prevalenza dell'EoE risulta di circa 1 caso su 20 individui, valore quasi cento volte maggiore rispetto alle stime sulla popolazione generale, che rilevano una prevalenza di circa 0.5-1 caso su 1000 individui [30].

Per quanto riguarda gli aero-allergeni, più che avere un ruolo diretto nella patogenesi della malattia, essi sono più frequentemente responsabili della sua esacerbazione in pazienti con EoE e concomitanti comorbidità allergiche [44]. Ram et al., in una review del 2015, ha osservato che in una popolazione di 1180 pazienti in età pediatrica con EoE, il 14% presentava una sospetta esacerbazione della

malattia correlata ad aero-allergeni sulla base della storia clinica, il 20% dei quali, tutti pazienti con diagnosi di rinite allergica, ha riportato una variazione dell'eosinofilia esofagea indotta da aero-allergeni confermata istologicamente [45].

Disfunzione della barriera mucosale

Nei pazienti affetti da EoE lo strato basale dell'epitelio di rivestimento della mucosa esofagea va incontro ad un processo di iperplasia (BZH) e, venendo meno la sua integrità, non svolge più adeguatamente la funzione di barriera tissutale, come evidenziato dalla presenza di spongiosi, spazi intercellulari dilatati (DIS) e contestuale diminuita quantità di proteine giunzionali [46]. Si è osservato anche che la presenza di difetti congeniti nella formazione della barriera epiteliale predispone allo sviluppo dell'EoE. La disfunzione della barriera mucosale è associata ad un turnover epiteliale anomalo, con cellule basali iperplastiche che sostituiscono il normale epitelio differenziato, determinando una riduzione dei marker d'identità tissutale [47]. Questo processo di perdita di differenziazione ed integrità tissutale è verosimilmente indotto dall'aumento dell'espressione di follistatina, un inibitore naturale del segnale della proteina morfogenetica dell'osso (BMP), che causa un'alterata differenziazione dei progenitori delle cellule degli strati basali della mucosa esofagea [48]. A livello molecolare, i principali geni coinvolti sono i geni *CAPN14*, *TSLP*, con le rispettive proteine codificate, e le citochine IL-13 e IL-33. *CAPN14* è over-espresso dalle cellule epiteliali esofagee in pazienti con EoE, mentre l'azione di IL-13 sulle medesime cellule determina una disfunzione della barriera e a sua volta un ulteriore aumento dell'espressione di *CAPN14* [49].

TSLP e IL-33 funzionano invece come segnali di pericolo, sono infatti note come citochine d'allarme o allarmine, le quali vengono rapidamente rilasciate a livello extracellulare in risposta ad un danno tissutale. Queste citochine favoriscono l'induzione di una risposta immunitaria di tipo Th-2 tramite il coinvolgimento di diversi effettori della risposta allergica quali eosinofili, mastociti e basofili [50]. Un meccanismo scoperto recentemente, tramite cui gli allergeni ambientali potrebbero indurre la produzione di allarmine, è attraverso un pathway allergene-sensibile a livello delle cellule epiteliali esofagee che fa capo a RipIL-33, un complesso proteico formato da RIPK1 e caspasi 8 che, in seguito all'attivazione mediante riconoscimento dell'allergene ambientale, induce la produzione di IL-33 [51]. Questa via di segnale potrebbe essere la prima dimostrazione molecolare di come

gli allergeni ambientali (alimentari ed aerei) influenzino l'infiammazione della mucosa esofagea e fungano da target terapeutico mediante l'inibizione del pathway stesso.

Complessivamente, questi studi suggeriscono che il trigger allergene-mediato, la produzione da parte dell'epitelio esofageo di citochine d'allarme e la disfunzione della barriera epiteliale, promuovano l'instaurazione di una risposta immunitaria di tipo allergico, Th-2 mediata, a livello della mucosa esofagea. Questa risposta immunitaria a sua volta favorisce la degradazione della barriera epiteliale, portando ad un'attivazione immunitaria cronica, responsabile infine della perdita di funzione dell'organo [30].

Immunopatogenesi

I mediatori della risposta immunitaria che caratterizza l'EoE sono molteplici, e tra questi si riconoscono citochine come IL-13, IL-4, IL-5 e CCL26, cellule quali eosinofili, mastociti, linfociti T, basofili, cellule linfoidi innate di tipo 2 (ILC2), cellule dendritiche ed infine immunoglobuline, in particolare IgE e IgG4 [30]. (Figura 4).

- IL-13: come descritto precedentemente, IL-13 svolge un importante ruolo nella patogenesi della malattia, promuovendo una risposta immunitaria eosinofilo-preponderante e inducendo alterazioni istologiche dell'epitelio esofageo, responsabili del deterioramento della barriera mucosale. IL-13 è prodotta da cellule immunitarie quali linfociti Th-2, mastociti ed eosinofili ed è over-espressa nei pazienti affetti da EoE [52,53]. Inoltre, IL-13 induce l'espressione di CCL26 (eotassina-3), una chemochina che ha la funzione di reclutare gli eosinofili in loco [54]. Questi dati hanno fornito il razionale per lo sviluppo di anticorpi monoclonali (mAbs) diretti contro IL-13 per il trattamento dell'EoE, ad oggi studiati in diversi trial clinici, e che si stanno dimostrando discretamente efficaci a livello istologico ed endoscopico, ma solo in parte a livello clinico [55,56].
- IL-4: è implicata nel differenziamento dei linfociti verso il tipo Th-2 e regola lo spostamento degli eosinofili tramite l'induzione della produzione di chemochine e molecole di adesione specifiche per gli eosinofili. Inoltre, la sua produzione è incrementata dall'attività di malattia stessa [57–59]. Il

ruolo importante che svolge questa citochina ha fatto sì che la US Food and Drug Administration (FDA) abbia approvato l'utilizzo del farmaco Dupilumab, un mAb antagonista del signaling sia di IL-4 che di IL-13, come prima linea terapeutica per il trattamento dell'EoE in pazienti adolescenti di almeno 12 anni e negli adulti [60,61].

- CCL26: è una chemochina, nota anche come eotassina-3, prodotta prevalentemente nell'epitelio esofageo sotto stimolazione di IL-13 ed è responsabile della chemotassi degli eosinofili in combinazione con CCR3, il suo recettore. La sua espressione correla strettamente con l'attività di malattia [62].
- IL-5: è una citochina fondamentale nel corretto sviluppo e funzionamento degli eosinofili, promuove infatti la loro maturazione, proliferazione, attivazione e sopravvivenza [63,64]. Sono, attualmente in corso diversi trial clinici con anticorpi monoclonali umanizzati, mepolizumab e reslizumab, diretti contro gli eosinofili tramite l'inibizione del pathway di IL-5. Questi farmaci sono stati in grado di portare ad una riduzione sia plasmatica (>90%) che tissutale (55%) dei livelli di eosinofili in pazienti con EoE, ma non ad una remissione istologica né clinica. Rimane da chiarire quindi quale sia la causa della risposta istologia incompleta e dello scarso miglioramento sintomatologico [30,65,66].
- Eosinofili: sono cellule pleiotropiche che risiedono spesso a livello delle mucose di diversi tessuti e svolgono svariate funzioni nel contesto dell'infiammazione di tipo allergico, nell'immunoregolazione e nel rimodellamento e riparazione dei tessuti [10,67]. Nonostante la presenza di eosinofili intraepiteliali nella mucosa esofagea non sia una caratteristica esclusiva dell'EoE, essa indica la presenza di un processo patologico sottostante, tant'è che nell'esofago di individui sani non si riscontrano tali cellule [68]. Nei pazienti con EoE, i livelli di eosinofili intraepiteliali esofagei correlano con la severità di malattia a livello endoscopico ed istopatologico, così come con l'entità del rimodellamento e la fibrosi tissutali [69,70].

Ad oggi i meccanismi tramite cui gli eosinofili contribuiscano alla patogenesi della malattia non sono del tutto chiari. Sono infatti responsabili

della produzione di numerose molecole effettrici tipicamente coinvolte nei fenomeni flogistici: rilasciano infatti specie reattive dell'ossigeno (ROS) e granuli contenenti proteine tossiche (proteina basica maggiore, perossidasi eosinofila, proteina cationica eosinofila), responsabili del danno tissutale e del deterioramento della barriera epiteliale [71]; gli eosinofili esofagei inoltre producono una grande quantità di citochine Th-2 correlate, inducendo la tipica risposta immunitaria allergica. Rilasciano anche diversi fattori pro-fibrotici, come il transforming growth factor beta (TGF β), responsabili del rimodellamento e della fibrosi. Infine producono leucotrieni che contribuiscono alla proliferazione e all'iperreattività della muscolatura liscia, che a loro volta determinano la disfunzione d'organo [30,53,72].

Recentemente Doyle et al. hanno proposto un modello di malattia in cui gli eosinofili ricoprono ruoli differenti nella patogenesi dell'EoE, a seconda dello stadio di malattia [73].

- Mastociti: sono cellule immunitarie residenti nei tessuti, fisiologicamente presenti nella lamina propria della mucosa esofagea, che ricoprono un ruolo centrale nell'infiammazione di tipo allergico. In corso di malattia attiva, questi infiltrano anche l'epitelio e, in seguito ad attivazione, rilasciano i granuli citoplasmatici nello spazio extracellulare [52,74]. Il contenuto dei granuli, insieme ad altre molecole secrete dai mastociti, è responsabile in varia misura della patogenesi dell'EoE. Queste cellule infatti producono IL-13, citochine attivanti gli eosinofili (IL-3, IL-5, fattore stimolante-colonie granulocita-macrofagico) e mediatori infiammatori come istamina, prostaglandine, leucotrieni e trombossani, i quali aumentano la permeabilità vascolare e la contrazione della muscolatura liscia [52,75].

A livello clinico, la quantità di mastociti presenti nell'epitelio esofageo correla maggiormente rispetto ai livelli di eosinofili con la sintomatologia dolorosa riferita dal paziente. Inoltre, l'infiltrazione epiteliale di mastociti persiste anche in seguito alla risoluzione dell'eosinofilia in seguito al trattamento farmacologico, evidenziando che i livelli residui di mastociti correlano con la persistenza della sintomatologia, delle caratteristiche

endoscopiche (solchi e anelli) e delle anomalie istologiche (BZH, DIS) [76,77].

- Linfociti T: tipicamente queste cellule infiltrano la mucosa esofagea e raggiungono livelli elevati solamente in pazienti con EoE attiva, a differenza di pazienti sani o in remissione [78]. Tra le popolazioni linfocitarie è risultata preponderante la presenza di linfociti T CD4+ della memoria, caratterizzati dall'espressione di IL-4, IL-5 e IL-13, citochine fondamentali per lo sviluppo del quadro di eosinofilia [79,80].
- Immunoglobuline: livelli plasmatici di IgE elevati e fenomeni di sensibilizzazione IgE-specifica ad allergeni ambientali/alimentari si riscontrano di frequente nei pazienti affetti da EoE, così come in altre patologie atopiche [81].

Infine Clayton et al., in uno studio del 2014, indagando il ruolo delle IgG4 nella patogenesi della malattia, hanno osservato che pazienti adulti con EoE presentano livelli di IgG4 in esofago 45 volte superiori rispetto ai controlli, senza un significativo aumento di altre sottoclassi di IgG [82].

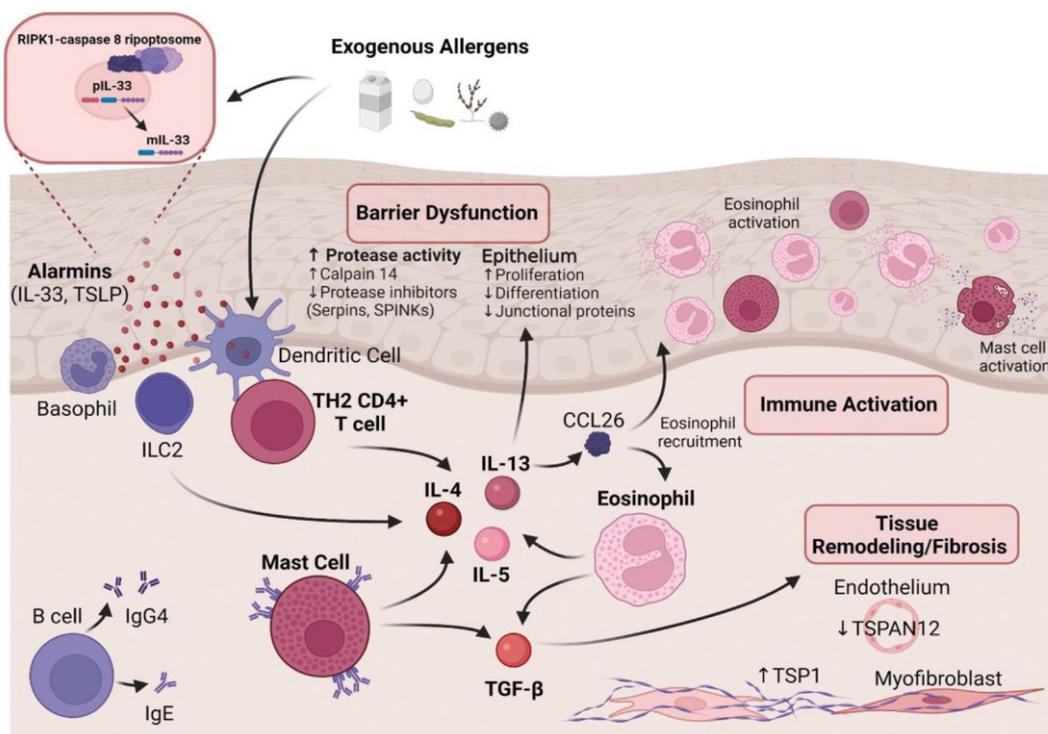


Figura 4: Modello fisiopatologico dell'EoE. Abbreviazioni: EoE, Esofagite Eosinofila; IL, Interleuchina; ILC2, Cellula Innata Linfoide tipo 2; PGD2, Prostaglandina D2; TGF-β, Transforming Growth Factor-β; TH2, Linfociti T Helper 2; TSLP, Linfopoietina Timica Stromale [30].

Storia naturale di malattia

Shaheen et al. in una review del 2018 affermano che ad oggi sono stati condotti molteplici studi volti ad indagare l'evoluzione della malattia nel corso del tempo, tuttavia difficilmente comparabili a causa della loro eterogeneità [83].

Uno degli studi più significativi è stato condotto su 30 pazienti adulti con EoE, seguiti per un periodo medio di 7.2 anni, durante il quale non hanno assunto alcun tipo di terapia per la patologia. Dai dati è emerso che il 96,6% dei pazienti ha continuato a presentare disfagia come principale sintomo e che nell'86% delle biopsie esofagee erano presenti segni di fibrosi sub-epiteliale [84]. Lo studio di Singla et al. ha messo a confronto pazienti con EoE a carattere prevalentemente fibro-stenosante e pazienti con EoE prevalentemente infiammatoria, classificati mediante l'EREFS score. È stato evidenziato che fino al 70% dei pazienti con EoE non trattati ha sviluppato stenosi esofagee e che, indipendentemente dal fenotipo di malattia, la stessa percentuale di pazienti ha manifestato un miglioramento della sintomatologia dopo somministrazione di terapia steroidea, dieta e/o uso di PPI [85].

Dagli studi che ad oggi sono stati condotti è emerso quindi che l'EoE sia una patologia cronica, che persiste, in diversa entità, dall'età pediatrica fino a quella adulta. Infatti, più di un terzo dei pazienti adulti che hanno ricevuto diagnosi di EoE in età pediatrica, continua a presentare difficoltà nella deglutizione e necessita di cure mediche [86,87]. Inoltre, è noto che i segni di fibro-stenosi, quali anelli e restringimenti del calibro esofageo, considerati un segno caratteristico di progressione di EoE, sono più marcati nei pazienti anziani poiché presentano la malattia da più tempo [85,88]. Infine, un trattamento tempestivo della malattia può evitare lo sviluppo del quadro di fibro-stenosi, mentre un ritardo della diagnosi può avere un importante impatto a lungo termine sulla qualità di vita dei pazienti [83].

CLINICA

Presentazione clinica

La presentazione clinica tipica dell'EoE varia a seconda dell'età di insorgenza, infatti fino ai 10 anni si presenta solitamente con sintomi da reflusso gastro-esofageo, vomito, dolore addominale aspecifico, rifiuto del cibo e ritardo della crescita. Negli adolescenti e negli adulti invece, i sintomi più comuni sono disfagia

intermittente per i solidi e impatto del bolo alimentare, che nel 33-54% dei casi richiede la rimozione endoscopica. Meno frequenti sono dolore toracico, pirosi retrosternale non associata alla deglutizione e rigurgito [9,89]. Spesso inoltre i pazienti con EoE tendono a modificare le loro abitudini alimentari e la meccanica di masticazione, mangiando più lentamente, ingerendo pezzi di cibo più piccoli, utilizzando l'acqua per favorire la deglutizione. Questi comportamenti rendono la sintomatologia meno evidente, determinando spesso un ritardo nella diagnosi.

Nel 10-35% dei pazienti possono manifestarsi anche sintomi atipici di MRGE come asma, tosse, raucedine, rino-sinusite e disturbi del respiro nel sonno.

Raramente, l'EoE si può manifestare con complicanze esofagee, prima tra tutte la perforazione spontanea [90].

Questionari clinici

Negli anni sono stati validati diversi questionari volti a valutare la sintomatologia e il suo impatto sulla qualità della vita dei pazienti [91].

I più utilizzati sono:

- **Dysphagia Symptom Questionnaire (DSQ):** un questionario self-reported, composto da quattro domande che indagano nelle 24 ore il consumo di cibo solido, la frequenza e la severità della disfagia e la presenza di odinofagia. Viene utilizzato soprattutto per valutare l'efficacia della terapia in atto [92]. (Tabella 1).
- **Adult Eosinophilic Oesophagitis Quality of Life (EoO-QOL-A):** raccomandato come questionario standard per l'EoE da un consensus del 2022 (Tabella 2), si articola in diverse domande che esplorano l'impatto dell'alimentazione, l'impatto sociale e l'impatto emotivo sulla qualità di vita, l'ansia della malattia e l'ansia di soffocamento. Ogni domanda prevede la risposta con un punteggio che va da 0 a 4. La somma dei punteggi determina un valore che correla con la qualità di vita del paziente: valori più elevati indicano una qualità di vita migliore. Per i pazienti pediatrici è raccomandato l'utilizzo di un questionario specifico, il PedsQL EoE module [93,94].

È invece in corso di validazione l'Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire (EoE-IQ), proposto nel 2021; è anch'esso un questionario self-reported, costituito da 11 domini volti a valutare l'impatto della malattia su diversi aspetti della vita quotidiana di pazienti, sia adulti che bambini, all'interno di un periodo di 7 giorni. In particolare vengono indagati l'impatto emotivo, sociale, lavorativo/scolastico e sul sonno. Ad ogni dominio il paziente assegna un valore da 0 a 5, con un punteggio maggiore che indica una qualità di vita peggiore [95].

Question	Response options	Score
1. Since you woke up this morning, did you eat solid food? ^b	No	-
	Yes	-
2. Since you woke up this morning, has food gone down slowly or been stuck in your throat?	No	0
	Yes	2
3. For the most difficult time you had swallowing food today (during the past 24 hours), did you have to do anything to make the food go down or to get relief?	No, it got better or cleared up on its own	0
	Yes, I had to drink liquid to get relief	1
	Yes, I had to cough and/or gag to get relief	2
	Yes, I had to vomit to get relief	3
	Yes, I had to seek medical attention to get relief	4
4. The following question concerns the amount of pain you have experienced when swallowing food. What was the worst pain you had while swallowing food over the past 24 hours? ^c	None, I had no pain	0
	Mild	1
	Moderate	2
	Severe	3
	Very Severe	4

Tabella 1: DSQ, il punteggio finale viene calcolato con la seguente formula: DSQ score = (somma dei punti delle domande 2 e 3 dal diario giornaliero DSQ) x 14 giorni / numero dei giorni di diario riportati senza dati mancanti [96].

Eating/Diet Impact	<p>I have to be very cautious about eating.</p> <p>I am always thinking about food.</p> <p>I spend a lot of time planning my meals.</p> <p>I worry about never being able to eat normally again.</p> <p>I find myself spending more money on food because of EoE.</p> <p>I find it time consuming to read food labels and shop at special stores.</p> <p>I have difficulty finding foods I can eat.</p> <p>I feel frustrated that I cannot eat what I want because of EoE.</p> <p>I find it embarrassing when I have to make special requests at restaurants.</p> <p>I worry about going to new restaurants for fear of eating something I shouldn't.</p>
Social Impact	<p>I feel embarrassed when I have a choking episode in public.</p> <p>I try to hide choking episodes so that other people do not realize what is happening.</p> <p>I feel embarrassed if I need to spend a long time in the bathroom trying to resolve a choking episode.</p> <p>I worry about scaring other people around me when I have an attack.</p> <p>I feel frustrated when people think I cause my own choking episodes by eating too fast or taking too big of bites.</p> <p>I worry that I cause my family members anxiety when I have an attack.</p> <p>I feel embarrassed if I need to leave the table abruptly during a meal.</p>
Emotional Impact	<p>I find EoE to be a stressful disease.</p> <p>I feel like my life is less enjoyable because of EoE.</p> <p>My daily life does not feel normal.</p> <p>I feel helpless because of my disease.</p> <p>I feel angry that I have this disease.</p> <p>I find myself getting nervous or anxious before a meal.</p> <p>I feel isolated from others because of my disease.</p> <p>I have a difficult time explaining the disease to my family in order to ease their concerns.</p>
Disease Anxiety	<p>I worry about the future with this disease.</p> <p>I worry about the side effects of my medications long-term.</p> <p>I worry that my disease will get worse.</p> <p>I worry about having to be on medications for the rest of my life.</p> <p>I worry about never identifying the trigger or root cause of my EoE.</p> <p>I have anxiety because this is a relatively new disease.</p> <p>I worry that this disease may progress or turn into something else.</p>
Choking Anxiety	<p>I feel panicked or out of control when I have difficulty swallowing.</p> <p>I fear that I will choke during a swallowing episode.</p> <p>I worry about when the next choking episode will occur.</p> <p>I fear that I will not be able to breathe when I have difficulty swallowing.</p> <p>I fear that I will not be able to resolve my difficulty swallowing using things that have worked before (e.g. raising my arms over my head, inducing vomiting).</p>

Tabella 2: Questionario Health-Related Quality of Life (HRQoL). È composto da 5 macrocategorie, ognuna di esse prevede multiple domande: ad ognuna il paziente associa un valore da 0 a 4. Il punteggio totale è calcolato come la somma dei valori attribuiti ad ogni domanda. Valori più alti indicano una migliore qualità della vita [94].

ENDOSCOPIA

Generalità

L'esame endoscopico è fondamentale per la gestione del paziente con EoE. È infatti essenziale per la diagnosi, per la valutazione della risposta alla terapia, per il trattamento delle complicanze della malattia ed infine per il monitoraggio dei pazienti in remissione [96].

A livello macroscopico la patologia è caratterizzata dalla presenza di una o più alterazioni, quali edema, anelli fibrosi, solchi, essudati biancastri e restringimenti del lume più o meno estesi. Questi reperti hanno un'elevata variabilità nella prevalenza, nel grado e nella loro distribuzione a livello esofageo. È importante precisare però che circa il 10% dei pazienti con EoE, all'endoscopia, presentano un esofago normale. L'eterogeneità interindividuale che caratterizza i vari reperti endoscopici ha quindi impedito che questi venissero inseriti all'interno dei criteri diagnostici della malattia [97].

EREFS Score

Di fondamentale importanza è stato lo sviluppo di uno score di riferimento endoscopico (EREFS) specifico per l'EoE da parte di Hirano et al. nel 2013, che hanno identificato come caratteristiche maggiori i 5 reperti tipici elencati precedentemente, ad ognuno dei quali viene assegnato un punteggio specifico, ed il punteggio totale deriva dalla somma dei valori assegnati alle diverse caratteristiche e può variare da 0 a 8.

I reperti che si considerano sono:

- Edema: si presenta con un quadro di perdita o ridotta vascolarizzazione della mucosa, è un reperto piuttosto aspecifico, ritrovato anche in diverse altre patologie, ed ha una valenza diagnostica minore rispetto alle altre caratteristiche [98];
- Anelli: sono il risultato del rimodellamento esofageo in seguito alla fibrosi sub-epiteliale, così come i restringimenti del lume, e correlano con il rischio di impatto del bolo alimentare. La presenza di più anelli lungo l'esofago è responsabile dell'aspetto tipico noto come "trachealizzazione esofagea".

La severità con cui si presentano gli anelli non correla con il numero di eosinofili infiltranti la mucosa e tendono a persistere anche dopo il raggiungimento della remissione istologica [99];

- Essudati: appaiono come placche o piccole macchie biancastre e corrispondono a micro-ascetti dovuti all'infiltrazione eosinofila della mucosa. Anche in caso di candidosi esofagea, altra frequente causa di disfagia, si possono riscontrare degli essudati biancastri, risulta quindi fondamentale distinguere le due condizioni con una corretta diagnosi differenziale, eseguita tramite esame istologico [100];
- Solchi o strie: sono degli avvallamenti/fissurazioni che decorrono longitudinalmente lungo l'esofago, distinti dalle tipiche erosioni della MRGE. Vengono riconosciuti più facilmente facendo diminuire la tensione del lume esofageo tramite la desufflazione dell'aria [101];
- Stenosi: sono definite come un restringimento localizzato del diametro esofageo, la cui severità viene definita in base al calibro dell'endoscopio in grado di oltrepassarle: di basso grado se transitabile con un endoscopio standard di 9mm di diametro, di grado intermedio se non transitabile con un endoscopio standard ma con uno di 6mm, di grado elevato se transitabile con un endoscopio di diametro esterno minore di 6mm. La prevalenza delle stenosi risulta tanto maggiore quanto più ritardata è la diagnosi [102].
(Figura 5)

Sulla base della loro fisiopatologia, la formazione di anelli e restringimenti è associata al carattere fibro-stenosante della patologia, mentre la presenza di edema, essudati e solchi è associata alla flogosi.

Questo score viene generalmente calcolato in riferimento all'area maggiormente colpita dell'esofago. La review di Abe et al. afferma che sebbene non sia stato definito un cut-off specifico predittivo di EoE, è stato proposto un valore ≥ 2 come riferimento per predire la presenza di EoE con una sensibilità e specificità relativamente elevate [97]. Infine è stato evidenziato che l'attività endoscopica di malattia calcolata con l'EREF score non correla con la sintomatologia e l'attività istologica [103]. (Tabella 3)

LESIONI (possibili descrizioni)	GRADO	CARATTERISTICHE
ESSUDATI (punti/placche biancastre)	0	assenti
	1	lieve (<10% della superficie)
	2	severo (>10% della superficie)
ANELLI (anelli concentrici, esofago corrugato, trachealizzazione)	0	assenti
	1	lieve (sottili creste circolari)
	2	moderato (anelli distinti che non intralciano la progressione dell'endoscopio standard)
	3	severo (anelli distinti che impediscono la progressione dell'endoscopio standard)
EDEMA (pallore mucosale, perdita/riduzione della vascolarizzazione)	0	assente
	1	presente
SOLCHI (linee verticali)	0	assente
	1	presente
STENOSI (riduzione di calibro)	0	assente
	1	presente

Tabella 3: EREFS Score [104].

L'EREFs comprende anche delle caratteristiche cosiddette “minori”, che non concorrono alla definizione del punteggio finale dello score ma che avvalorano l'ipotesi diagnostica qualora riscontrate in associazione alle caratteristiche maggiori. Sono tre, in particolare:

- Esofago felino: termine che deriva dalla somiglianza morfologica con l'esofago dei gatti, in cui fisiologicamente sono presenti multipli anelli. Attualmente questo termine fa riferimento a dei piccoli e sottili anelli contrattili, che si riscontrano anche in condizioni diverse dall'EoE, compreso l'esofago normale;
- Esofago ristretto/dal calibro ridotto: indica un diffuso restringimento del calibro esofageo per una certa lunghezza, a differenza delle stenosi tipiche che sono generalmente più corte e localizzate;
- Esofago a carta crespata: è un reperto poco comune ma altamente indicativo di EoE. Condizione in cui la mucosa risulta molto fragile e delicata, che tende ad ulcerarsi in seguito a traumi minimi, come il semplice passaggio dell'endoscopio. Tra le caratteristiche minori di EoE, l'esofago a carta crespata è considerata dagli endoscopisti quella maggiormente rilevante in termini diagnostici [97,98]. (Figura 6)

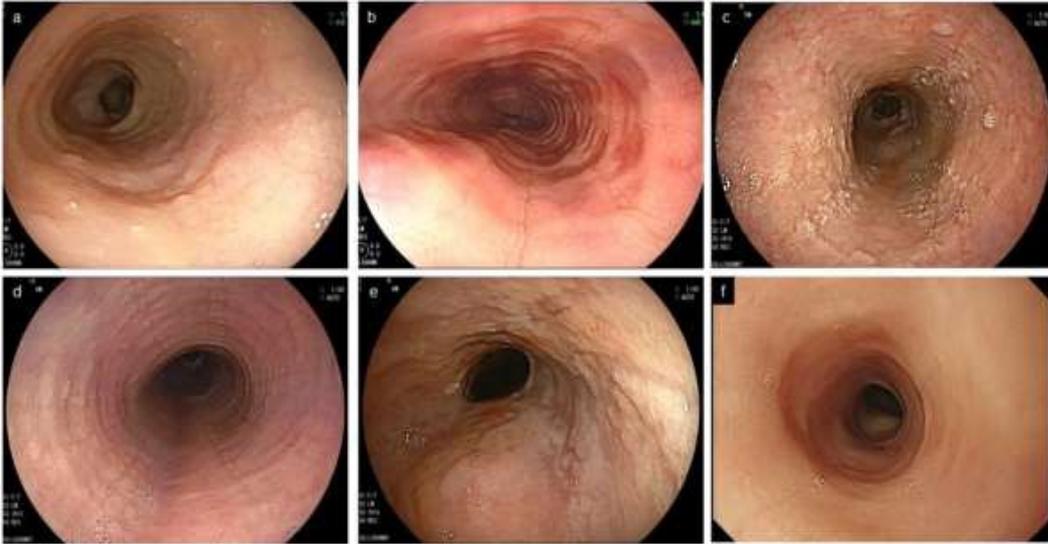


Figura 5: Caratteristiche endoscopiche dell'EoE. (a). Edema; (b). Anelli; (c). Essudati biancastri; (d). Solchi; (e). Stenosi; (f). Esofago con lume ristretto. [97].

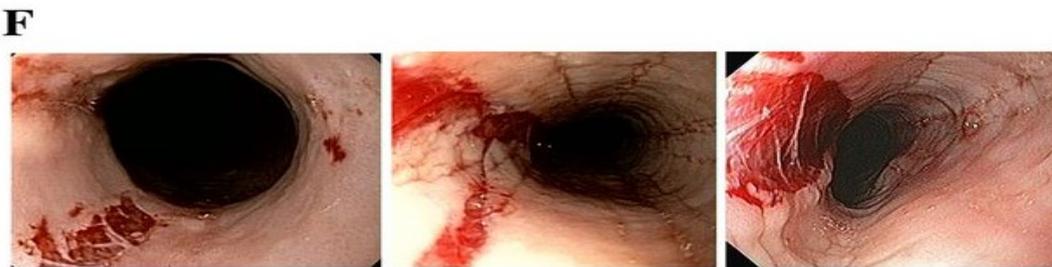
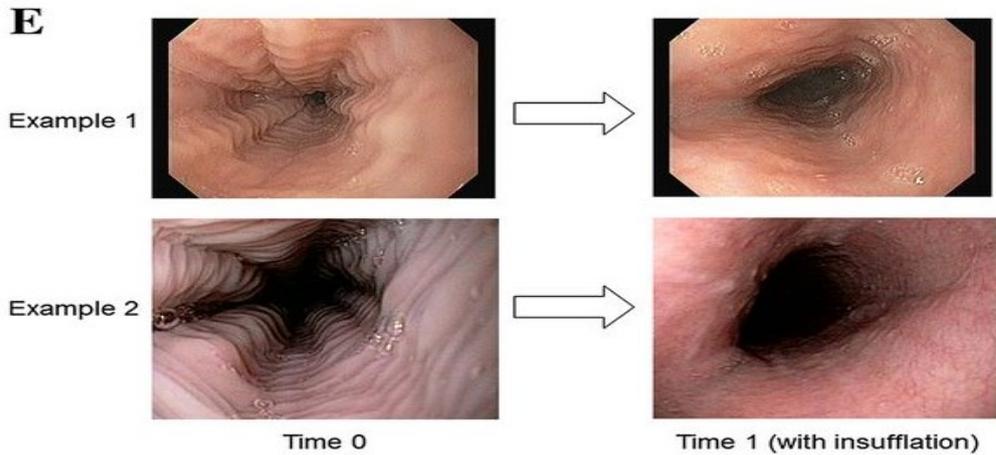


Figura 6: Caratteristiche endoscopiche dell'EoE. (E). Esofago felino; (F). Esofago a carta crespa [98].

L'endoscopia ha infine un ruolo importante anche da un punto di vista terapeutico, infatti viene utilizzata in urgenza per la rimozione del bolo alimentare nei pazienti che presentano arresto dello stesso a livello esofageo e per la dilatazione endoscopica in pazienti che presentano stenosi o riduzione del lume dell'esofago [14]. Questi aspetti verranno ripresi nel paragrafo "trattamenti endoscopici".

BIOPSIA ED ESAME ISTOLOGICO

L'esecuzione del prelievo biptico della mucosa esofagea durante l'esame endoscopico è di fondamentale importanza, in quanto la valutazione anatomicopatologica è alla base della diagnosi di EoE. L'American College of Gastroenterology (ACG) raccomanda l'esecuzione di almeno 2-4 biopsie in più di due aree dell'esofago per ottenere un campione sufficientemente rappresentativo del quadro generale, mentre la United European Gastroenterology (UEG) ne raccomanda almeno 6. La principale caratteristica istologica è un quadro di flogosi con il riscontro di un infiltrato eosinofilo intraepiteliale [97]. La distribuzione di questo infiltrato è eterogenea lungo tutto l'esofago, anche se la regione distale è generalmente più colpita delle altre. È raccomandato eseguire le biopsie nelle aree più infiammate, che presentano solchi e/o essudati. Al contrario, a livello degli anelli e dei restringimenti ci sarà un infiltrato eosinofilo verosimilmente minore vista la natura fibrotica di questi reperti [104]. Nei pazienti pediatrici è inoltre raccomandato eseguire biopsie a livello gastrico e duodenale per poter escludere altre potenziali cause di eosinofilia esofagea. Queste sono raccomandate anche nei pazienti adulti che presentano reperti endoscopici anomali a livello di stomaco e duodeno o che riportano una sintomatologia compatibile con altre patologie come malattia celiaca o altre EGIDs non-EoE.

Oltre all'infiltrato eosinofilo, a livello istologico si possono riscontrare anche microascessi eosinofili, presenza di eosinofili in superficie, degranolazione degli eosinofili, iperplasia delle cellule basali, allungamento delle papille della lamina propria, incremento del numero di linfociti intraepiteliali e di mastociti, incremento dell'edema intracellulare e aumento della fibrosi della lamina propria. (Figura 7). Queste caratteristiche, insieme agli eosinofili intraepiteliali, presenti in concomitanza dei reperti endoscopici e di una presentazione clinica suggestiva, hanno un valore diagnostico significativo [97,105].

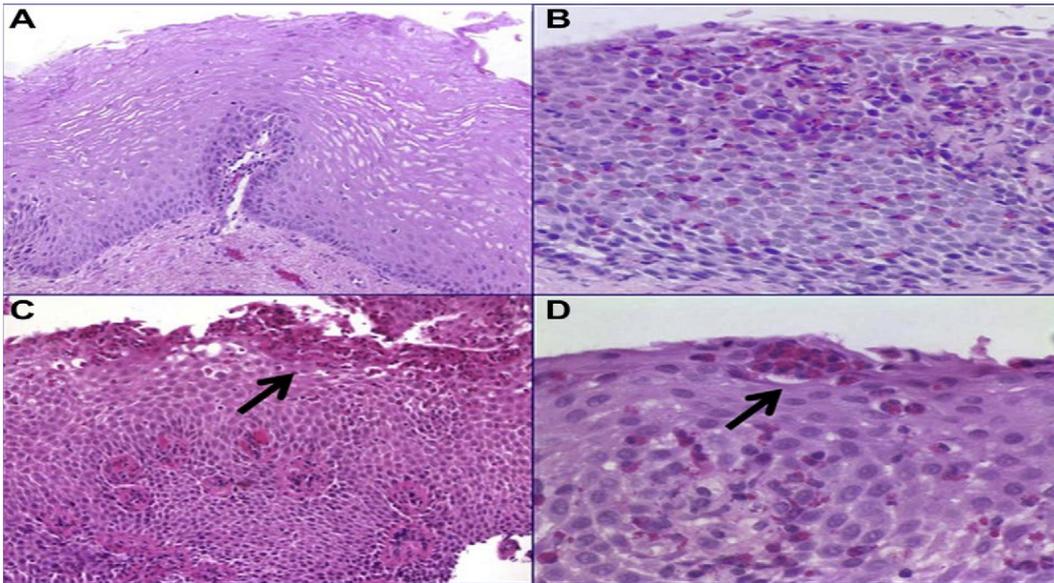


Figura 7: Istologia dell'esofago. (a). Esofago normale; (b). EoE; (c) EoE, spostamento in superficie degli eosinofili (freccia); (d) EoE, microascessi (freccia) [107].

DIAGNOSI

Algoritmo e criteri diagnostici

Per porre diagnosi di EoE è necessario valutare il paziente sia a livello clinico che endoscopico che istologico. Si parla infatti di EoE quando un paziente presenta una sintomatologia tipica, associata al riscontro di eosinofili $\geq 15/\text{hpf}$ all'esame istologico, in particolare si fa riferimento al picco della conta di eosinofili (PEC). Secondo l'algoritmo diagnostico aggiornato al 2019 (figura 8), si sospetta l'EoE in quei pazienti che presentano cronicamente sintomi tipici di disfunzione esofagea, ancor più se associati alla presenza di comorbidità atopiche o una storia familiare positiva per EoE o disfagia. In questi pazienti è dunque raccomandato un approfondimento endoscopico, con calcolo dell'EREFS, e contestuale prelievo biptico a livello esofageo. Come evidenziato nel paragrafo precedente, è necessario eseguire 2-4 biopsie in almeno due aree diverse dell'esofago indipendentemente dal grado di attività di malattia macroscopicamente evidente [105,106]. Recentemente è stato proposto e validato un sistema di valutazione della severità e dell'estensione istologica dell'EoE (EoEHSS), che tiene conto di diversi aspetti oltre al picco della conta degli eosinofili, ovvero l'iperplasia della regione basale (BZH), la presenza di ascessi eosinofili (EA), la presenza di eosinofili in

superficie (ESL), la dilatazione degli spazi intercellulari (DIS), le alterazioni della superficie epiteliale (SEA), la presenza di cellule epiteliali discheratotiche (DEC) e la presenza di fibrosi della lamina propria (LPF). Ad ogni componente dello score viene assegnato un punteggio compreso tra 0 e 3; la somma di tali punteggi verrà poi divisa per il punteggio massimo, ottenendo un valore compreso tra 0 e 1, con il valore 1 indicativo di un elevato grado ed estensione di malattia a livello istologico. Questo score è risultato utile sia in ambito diagnostico che nel monitoraggio del paziente nel tempo [107,108].

In tutti i pazienti con un PEC ≥ 15 eos/hpf a livello esofageo è necessario escludere la presenza di altre patologie che potrebbero essere causa secondaria del quadro di eosinofilia. La MRGE ricopre un ruolo particolare in quanto spesso si associa all'EoE, in un quadro di overlap tra le due patologie [109].

I criteri diagnostici per confermare la presenza di EoE sono dunque:

- Sintomi di disfunzione esofagea; La concomitante presenza di comorbidità atopiche; Reperti endoscopici come anelli, solchi, essudati, edema, restringimenti, calibro ridotto e mucosa a carta crepa; ≥ 15 eos/hpf alla biopsia esofagea;
- Esclusione di altre potenziali cause di eosinofilia esofagea diverse dall'EoE [106].

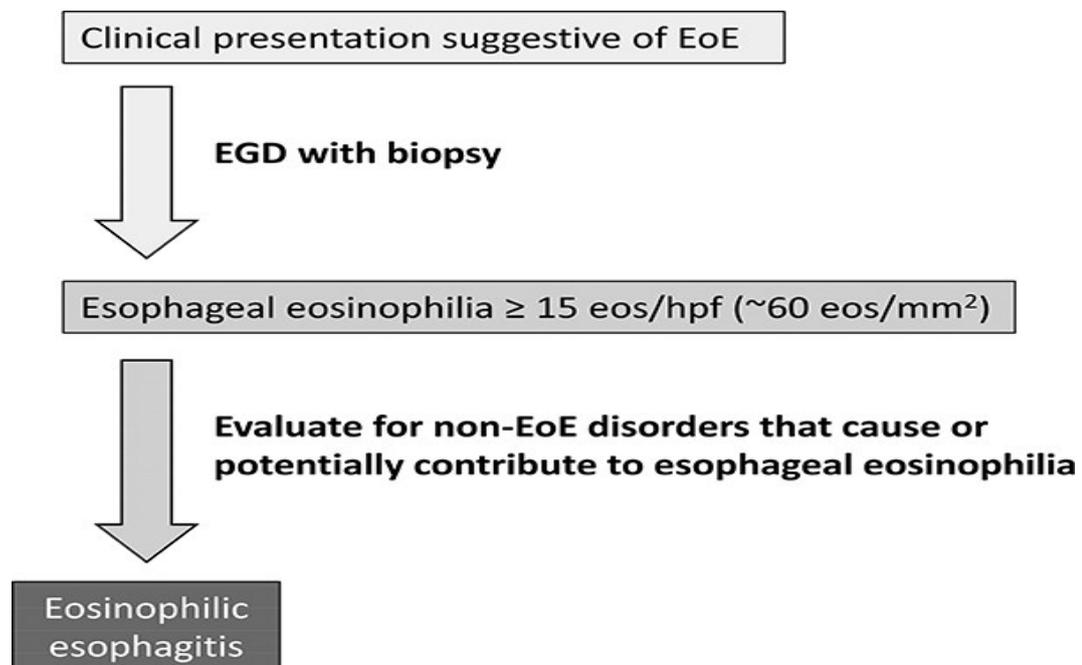


Figura 8: Algoritmo diagnostico per EoE aggiornato [108].

EoE diagnostic panel

Grazie all'identificazione del trascrittoma associato all'EoE da parte di Blanchard et al., è stato possibile sviluppare un pannello diagnostico specifico per EoE (EDP, figura 9), finalizzato ad aumentare l'accuratezza della diagnosi e la comprensione di alcuni punti chiave della patologia, come l'efficacia di specifici farmaci e la possibilità di predire il decorso della malattia. Nonostante l'impiego dell'EDP sia ancora limitato e oggetto di studio, in futuro potrebbe diventare uno strumento utile per la gestione della malattia e del paziente in modo efficace e personalizzato [110].

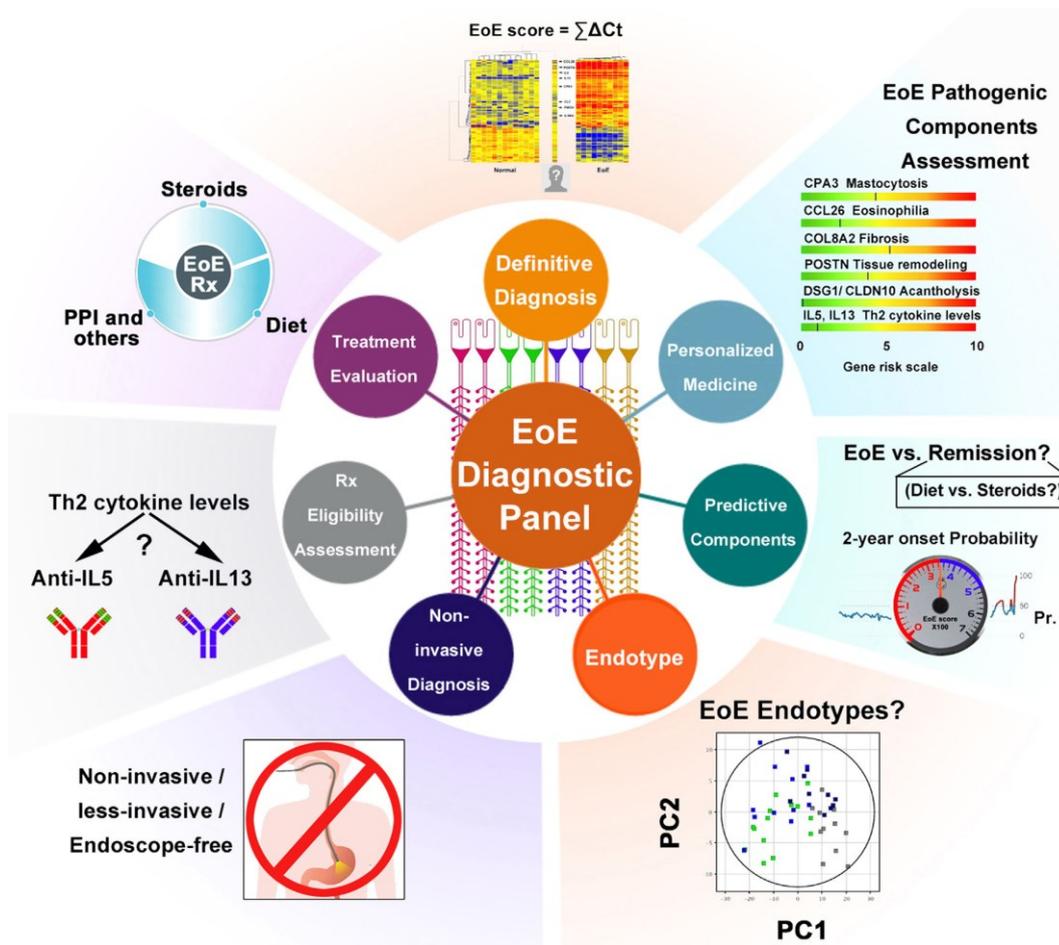


Figura 9: Riassunto schematico delle funzioni dell'EDP. Abbreviazioni: PPI, inibitori di pompa protonica; Th2, Linfociti T Helper tipo 2; Rx, trattamento; EoE, Esofagite Eosinofila; PC, componenti principali; $\Sigma\Delta Ct$, $EoE\ score = \Sigma (Ct.\ gene\ downregolato - Ct.\ GAPDH) - \Sigma (Ct.\ gene\ upregolato - Ct.\ GAPDH)$; Pr, probabilità [112].

INDICE DI SEVERITÀ DI MALATTIA PER L'EOE (I-SEE)

A causa della mancanza di uniformità nella valutazione clinica ed endoscopica dei pazienti affetti da EoE, è stato recentemente sviluppato da un team multidisciplinare internazionale di esperti un indice di severità di malattia specifico, l'I-SEE, acronimo di Index of Severity of Eosinophilic Esophagitis, che classifica con un punteggio da 0 a ≥ 15 la severità di malattia in quattro categorie: inattiva (0 punti), lievemente attiva (1-6 punti), moderatamente attiva (7-14) e severamente attiva (≥ 15 punti) [111]. (Tabella 4).

Questo score permette una valutazione globale della malattia, in quanto considera la clinica, la presentazione endoscopica e l'istologia.

Sono considerati i sintomi, classificati a seconda della frequenza, e le complicanze associate alla patologia.

Le due categorie rimanenti, endoscopia e istologia, sono volte ad indagare il grado di infiammazione e di fibrosi della malattia. In particolare, la componente infiammatoria è valutata endoscopicamente tramite il riscontro di edema, essudati e solchi; mentre ciò che viene valutato all'istologia è il PEC. La componente fibrostenosante è valutata mediante il riscontro di anelli e restringimenti. Istologicamente, la fibrosi è determinata dalla presenza di BZH e/o LPF. Qualora la LPF non fosse valutabile, in alternativa si considera la presenza di DEC e SEA; è importante specificare però che il punteggio assegnato a queste due componenti permette di predire la presenza di fibrosi ma non la sua severità.

L'I-SEE score è stato per la prima volta applicato in un'analisi secondaria di un trial clinico randomizzato condotto su una popolazione di 111 adulti con EoE. Da questo studio è emerso che l'I-SEE è facilmente e rapidamente calcolabile per ciascun paziente di cui si dispongono i dati necessari (meno di 1 minuto a paziente), inoltre si è notata una correlazione tra diverse caratteristiche dei pazienti pre-trattamento e la severità della malattia, in particolare una maggiore severità di malattia è associata a un minor BMI, una durata maggiore dei sintomi prima della diagnosi, più frequenti allergie alimentari, un EREFS più elevato, un calibro esofageo minore e una LPF maggiore. Al contrario invece, non si è vista alcuna relazione tra la severità della malattia e il PEC [112].

Essendo stato sviluppato molto recentemente, l'I-SEE deve ancora essere validato e perfezionato attraverso ulteriori studi, sia per la valutazione dell'attività di malattia alla diagnosi, che come strumento per la valutazione della patologia dopo il trattamento farmacologico [113,114].

Clinical features of severity	Points assigned
Symptoms and complications	
<i>Symptoms</i>	
None	0
Weekly	1
Daily	2
Multiple times per day or disrupting social functioning	4
<i>Complications</i>	
None	0
Food impaction with emergency department visit or endoscopy (patient ≥ 18 years)	2
Food impaction with emergency department visit or endoscopy (patient < 18 years)	4
Hospitalization due to EoE	4
Esophageal perforation	15
Malnutrition with body mass index < 5 th percentile or decreased growth trajectory	15
Persistent inflammation requiring elemental formula, or systemic corticosteroid, or immunomodulatory treatments	15
Inflammatory features	
<i>Endoscopy (edema, furrows, and/or exudates)</i>	
None	0
Localized	1
Diffuse	2
<i>Histology</i>	
< 15 eos/hpf	0
15-60 eos/hpf	1
> 60 eos/hpf	2
Fibrostenotic features	
<i>Endoscopy (rings, strictures)</i>	
None	0
Present, but endoscope passes easily	1
Present, but requires dilation or a snug fit when passing a standard endoscope	2
Cannot pass standard upper endoscope, repeated dilations in an adult ≥ 18 years, or any dilation in a child < 18 years	15
<i>Histology</i>	
None	0
Basal zone hyperplasia or lamina propria fibrosis (or dyskeratotic epithelial cells/ surface epithelial alterations if no lamina propria)	2
Category	Total score
Inactive	< 1
Mild	1-6
Moderate	7-14
Severe	≥ 15

Tabella 4: Indice di severità dell'esofagite eosinofila, I-SEE [115].

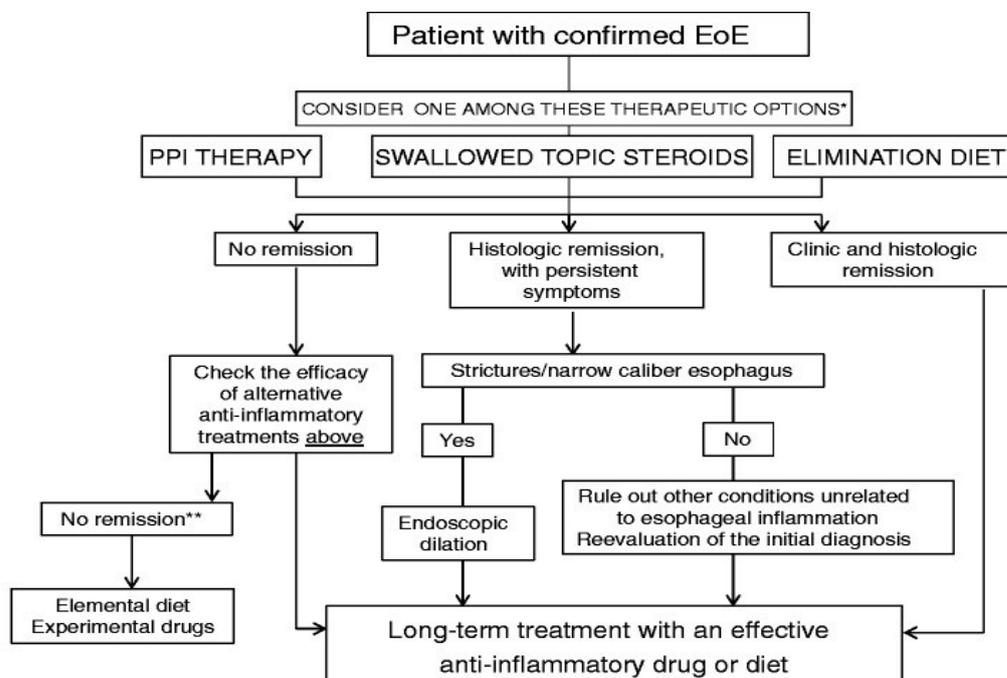
TERAPIA

Generalità

Anche se attualmente non esistono delle linee guida universali per il trattamento dell'EoE in adulti e bambini, è stato recentemente proposto da un consensus di esperti un algoritmo terapeutico che è entrato a far parte della pratica clinica comune in tutto il mondo, che riporta come prima linea terapeutica tre possibili approcci: l'utilizzo di PPI, l'utilizzo di steroidi topici oppure la terapia dietetica. (Figura 10).

La scelta tra questi trattamenti deve essere fatta tenendo conto delle caratteristiche psico-fisiche e sociali del paziente e delle caratteristiche della malattia al momento della diagnosi, per garantire una gestione quanto più personalizzata ed efficace.

È indicata la valutazione dell'efficacia della terapia mediante un esame endoscopico dopo 6-12 settimane dall'inizio della terapia stessa, con lo scopo di definire il successivo iter terapeutico. A supporto dell'approccio medico-farmacologico è possibile ricorrere alla dilatazione endoscopica del lume esofageo, in particolare nei pazienti con persistenza di disfagia e/o impatto del bolo nonostante la terapia in atto [14].



*In patients with persistent symptoms under anti-inflammatory therapy, endoscopic dilation should be considered

** Refer the patient to an EoE center

Figura 10: Algoritmo terapeutico proposto per la pratica clinica [14].

Dieta di eliminazione

L'EoE è una patologia su base allergica e dal momento che l'esposizione agli antigeni alimentari può esserne il trigger, l'eliminazione di questi dalla dieta del paziente può essere un approccio efficace nel trattamento della malattia. Purtroppo però, ad oggi, non sono disponibili test specifici per l'individuazione degli allergeni correlati a quadri di atopia IgG4-mediata, tipici dell'EoE. E' dunque necessario individuare empiricamente quali siano gli alimenti che più verosimilmente sono implicati nella patogenesi della malattia; in particolare, gli approcci dietetici più utilizzati sono la "step up 2-4-6 food elimination diet", una dieta volta ad eliminare progressivamente sempre più alimenti, prima due, poi quattro ed infine sei, fino al raggiungimento di un beneficio clinico [115], e una dieta con approccio inverso, in cui si parte dall'eliminazione di sei alimenti e progressivamente si reintroducono per verificare la tolleranza del paziente, nota come "step down 6-food elimination diet" [116]. I sei alimenti sono latte, grano, uova, soia, noci, pesce e spesso anche i legumi, tutti cibi di cui è stata dimostrata una stretta correlazione con le condizioni atopiche. In entrambi gli approcci è necessario il supporto di dietisti e nutrizionisti esperti e i pazienti devono essere monitorati regolarmente per poter definire una terapia di mantenimento efficace a lungo termine.

La "6-food elimination diet" ha dimostrato avere un range di successo compreso tra 50% e 75% dopo 12 settimane, ma risulta estremamente difficile da seguire e mantenere a lungo termine. Gonsalves et al. hanno osservato che il 64% dei pazienti che hanno seguito una dieta ad eliminazione ha riportato un miglioramento istologico e il 95% un miglioramento nei sintomi dopo 6 settimane di terapia. Inoltre, il latte ed il frumento sono stati identificati come i maggiori allergeni alimentari. L'approccio step-up di 2-4-6 alimenti risulta più gestibile e meglio tollerato dai pazienti.

La terapia dietetica di eliminazione è dunque una valida opzione terapeutica per il controllo dei sintomi e l'infiltrazione eosinofila sia negli adulti che nei bambini, ed è indicata in pazienti motivati e con un'elevata compliance [90,117].

Terapia farmacologica: PPI

Nonostante l'assenza di reflusso acido alla base dell'eziopatogenesi dell'EoE, Lucendo et al., in una review del 2016, riportano che in 619 pazienti con eosinofilia

esofagea sintomatica trattati con PPI, il 60.8% ha ottenuto un beneficio sintomatologico e il 50.5% ha ottenuto la remissione istologica [118]. La ragione per cui questi farmaci risultano efficaci nel trattamento dell'EoE non è del tutto chiara, ma si pensa che alla base ci sia una stretta relazione tra questa patologia e la MRGE, in particolare, il reflusso può essere favorito dalla disfunzione esofagea correlata alla fibrosi e la continua esposizione al reflusso acido può a sua volta favorire l'insorgenza di EoE, intaccando l'integrità della mucosa esofagea. I PPI agiscono riducendo il reflusso gastrico, favorendo quindi il ripristino della barriera mucosale e limitando l'esposizione agli allergeni ambientali e alimentari; inoltre i PPI sono in grado di ridurre i livelli di eosinofili e altre citochine Th2-correlate, coinvolte nella flogosi eosinofilo-mediata.

L'utilizzo dei PPI è quindi fortemente consigliato come prima linea terapeutica per l'EoE, con un dosaggio di 20-40 mg due volte al giorno negli adulti e 1-2 mg/kg/die nei bambini, per almeno 8 settimane. Questi farmaci sembrano essere efficaci anche nella terapia di mantenimento ma il dosaggio e la durata del trattamento ottimali non sono ancora stati validati e standardizzati [90,118].

Terapia farmacologica: Corticosteroidi topici

Il trattamento di prima linea ad oggi più efficace è con i corticosteroidi (CS) topici, in grado di ridurre l'infiammazione e il progressivo processo fibrotico, limitando il rimodellamento esofageo e preservando la funzione di barriera della mucosa [119]. Le formulazioni di CS impiegate per il trattamento dell'EoE sono tutte utilizzate off-label, fatta eccezione per la formulazione di budesonide in compresse orodispersibili (BOS), approvata specificatamente per la terapia dell'EoE negli adulti dall' European Medicine Agency (EMA) nel 2018 [120]. Fino a poco tempo fa veniva utilizzata la terapia con fluticasone propionato, farmaco indicato per il trattamento dell'asma, somministrato tramite inalatore multi-dose (puff), spruzzato a livello del cavo orale e quindi deglutito [121]. È in uso la formulazione di budesonide orale viscosa (OVB) e da poco in Italia la BOS. Indipendentemente dal tipo di somministrazione, è indicato assumere i CS topici dopo il pasto, evitando di bere e mangiare per almeno 30-60 minuti dopo l'assunzione, per minimizzare la clearance del farmaco a livello esofageo [120]. In uno studio controllato randomizzato con placebo, è stato dimostrato che la BOS ha un'elevata efficacia

(85%) nell'indurre la risoluzione dei sintomi e la remissione istologica in pazienti con EoE dopo 12 settimane di trattamento [122]. L'utilizzo della BOS è indicato anche nella terapia di mantenimento, in quanto la remissione dei sintomi aumenta con la prosecuzione della terapia essendo necessario più tempo per la regressione e risoluzione della fibrosi. Gli studi sulla sicurezza della BOS sul tratto GI nel lungo periodo hanno definito il farmaco sicuro, l'azione esclusivamente topica infatti previene l'insorgenza degli effetti collaterali tipici dei CS sistemici (i.e. incremento ponderale, caratteristiche cushingoidi, inibizione della secrezione surrenalica, ritardo della crescita, osteopenia, osteoporosi, intolleranza al glucosio, candidiasi orale/esofagea, formazione di cataratta), fatta eccezione per la candidosi esofagea, che si manifesta nel 15% dei casi ma che può essere efficacemente trattata, senza la necessità di dover interrompere il trattamento con BOS [117,120].

Altre terapie farmacologiche

Nel 2022 la Food And Drug Administration (FDA) ha approvato il farmaco Dupilumab, un mAb diretto contro il recettore di IL-4 in grado di inibire la via di segnale sia di IL-4 stesso che di IL-13, per il trattamento di pazienti con 'EoE con età di almeno 12 anni e peso ≥ 40 kg. Il farmaco viene somministrato una volta alla settimana tramite iniezioni sottocutanee contenenti 300 mg di principio attivo [61]. È stato evidenziato che Dupilumab è in grado di indurre la remissione della malattia, intesa come conta degli eosinofili/hpf <6 , nel 60% dei pazienti, oltre che essere efficace nella riduzione della sintomatologia, in particolare della disfagia [123]. Nei pazienti refrattari al trattamento di prima linea o con Dupilumab, è possibile eseguire un ciclo di terapia con steroidi sistemici per via orale o intravenosa [124].

Terapie farmacologiche emergenti

Data l'elevata complessità dei processi patogenetici coinvolti nell'EoE, è elevato l'interesse nello sviluppo di farmaci che interferiscano in pathway alternativi. È stato studiato, in un trial clinico di fase 2/3 in pazienti con EoE di età compresa tra 12 e 80 anni, il farmaco Lirentelimab, un mAb anti siglec-8 che ha lo scopo di ridurre l'attivazione dei mastociti, il quale aveva dimostrato una significativa efficacia nel ridurre la conta eosinofila a livello gastrico, duodenale ed esofageo in pazienti con gastrite o duodenite eosinofila [125,126].

Un trial clinico di fase 2 ha studiato, in un gruppo di 100 pazienti con EoE sintomatica di età compresa tra 18 e 65 anni, il farmaco Cendakimab, un mAb di tipo IgG4 umanizzato in grado di inibire il pathway di IL-13 prevenendone il legame con il suo recettore. A 16 settimane dall'inizio della terapia si è osservato sia un calo della conta di eosinofili esofagei che un netto miglioramento endoscopico ed istologico, con una riduzione degli score EREFS ed EoEHSS [55]. Il farmaco Etrasimod, un modulatore del recettore della sfingosina 1-fosfato, ha mostrato una buona efficacia nel trattamento delle condizioni infiammatorie come la colite ulcerosa. Un trial di fase 2 con tale farmaco, in pazienti con EoE di età compresa tra 18 e 65 anni, ha evidenziato una riduzione del 52.4% del PEC dopo 24 settimane di trattamento con Etrasimod 2mg/die; mentre in coloro che assumevano placebo si è riscontrato un incremento del 61% del PEC nello stesso arco di tempo [127].

Un altro farmaco promettente è il Tezepelumab, un mAb di tipo IgG2 diretto contro la molecola TSLP, attualmente approvato per il trattamento dell'asma, somministrato tramite iniezione sottocutanea. È ora in corso un trial clinico di fase 3 in pazienti con EoE [128].

Trattamento endoscopico

Esistono due tipologie di trattamento endoscopico dell'EoE, le quali hanno significato e finalità differenti: la dilatazione del lume esofageo e la rimozione in urgenza del bolo alimentare [96].

Dilatazione esofagea

È considerata un trattamento di seconda linea, in pazienti che presentano disfagia persistente e complicanze dovute alla fibro-stenosi e al rimodellamento esofageo nonostante la terapia farmacologica e/o dietetica. Non ha alcun effetto sulla componente flogistica della malattia e dunque non comporta una riduzione della conta eosinofila. Ha tuttavia un'ottima efficacia nella risoluzione della sintomatologia nel 95% dei pazienti di tutte le età sottoposti a tale procedura per la presenza di restringimenti o lume esofageo ridotto. È una procedura, ad oggi, considerata sicura, con una bassa incidenza di complicanze. È indicato eseguire diverse sessioni di dilatazione progressivamente più ampie (massimo 3 mm a sessione), a distanza di 3-4 settimane l'una dall'altra [120,129].

Non è stato definito un target ideale di dilatazione del lume ma, basandosi su studi retrospettivi e l'opinione degli esperti, si è visto che una dilatazione finale del diametro del lume esofageo di 15-18 mm garantisce un duraturo sollievo da episodi di disfagia [105].

Rimozione del bolo alimentare

È una procedura eseguita in urgenza in quanto l'impatto del bolo alimentare è una complicanza dell'EoE che può mettere a rischio la vita del paziente. Tale procedura, visto anche il setting di urgenza, non è esente da rischi quali perforazione esofagea e aspirazione del bolo da parte del paziente, con conseguente possibile sviluppo di polmonite ab-ingestis. L'impatto del bolo alimentare è una complicanza comune e a volte la prima manifestazione dell'EoE [96]. Uno studio condotto su 123 soggetti di età ≥ 18 anni che hanno manifestato impatto del bolo alimentare, ha evidenziato che l'81.3% di questi, con età ≤ 40 anni, ha successivamente ricevuto diagnosi di EoE [130].

VALUTAZIONE DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

Attualmente non esiste un unico strumento universalmente utilizzato per valutare e definire la risposta terapeutica in pazienti con EoE; inoltre, si è visto che non sempre la risposta istologica correla con la risoluzione dei sintomi e delle caratteristiche endoscopiche, risultando un parametro insufficiente per caratterizzare la risposta al trattamento se considerato singolarmente [120].

Generalmente, in pratica clinica, un paziente viene definito responsivo al trattamento in caso di miglioramento o risoluzione dei sintomi, del quadro di eosinofilia esofagea e delle anomalie macroscopiche della mucosa esofagea. È stato quindi proposto uno schema di valutazione dell'outcome terapeutico che tiene conto di queste tre componenti clinico-patologiche (Figura 11):

- Risposta completa:
 - Esame istologico: biopsia normale e < 1 eosinofilo/hpf;
 - Clinica: risoluzione dei sintomi, $> 90\%$ di riduzione nella valutazione semi-quantitativa dei sintomi;
 - Esame endoscopico: esofago normale con EREFS score < 2 ;
- Risposta parziale:

- Esame istologico: eosinofilia ridotta con 1-14 eosinofili/hpf;
- Clinica: sintomi diminuiti, 30-90% di riduzione nella valutazione semi-quantitativa dei sintomi
- Esame endoscopico: miglioramento dei reperti endoscopici con EREFS score ≥ 2 ma $<$ del baseline;
- Mancata risposta:
 - Esame istologico: eosinofilia persistente con ≥ 14 eosinofili/hpf;
 - Clinica: sintomi persistenti, $< 30\%$ di riduzione nella valutazione semi-quantitativa dei sintomi;
 - Esame endoscopico: reperti endoscopici persistenti, $< 30\%$ di diminuzione dell'EREFS score [131].

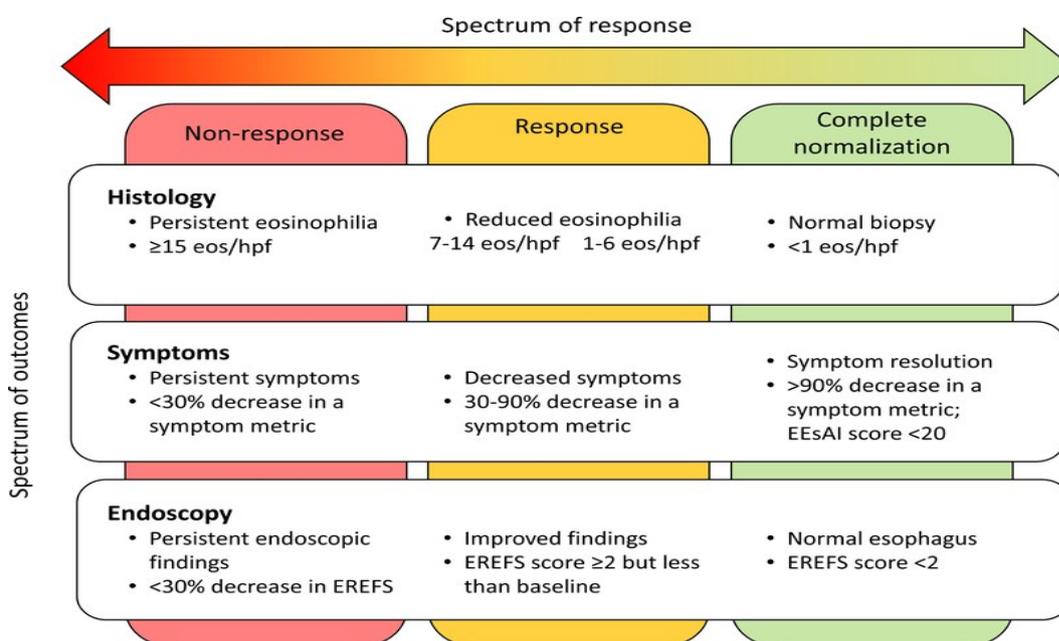


Figura 11: Schema riassuntivo per la valutazione della risposta terapeutica dell'EoE [131].

Attualmente, con l'introduzione dell'indice di severità di malattia I-SEE, si dispone di uno strumento molto promettente per la valutazione clinica dell'outcome di malattia, potendo stratificare la severità della patologia ad ogni visita di controllo e contestualmente osservare l'impatto che la terapia in atto ha su quest'ultima, delineando un profilo di risposta terapeutica semplice ed esaustivo per ogni paziente. Il vantaggio che questo score possiede è quello di permettere una valutazione quantitativa della severità della malattia, come riportato in precedenza al paragrafo "Indice di severità di malattia (I-SEE)", consentendo di osservare un

eventuale incremento o decremento in termini numerici della severità stessa in seguito a terapia, a differenza dello schema precedentemente descritto che ne consente una stratificazione qualitativa e dunque meno precisa e dettagliata.

Risulta quindi importante che questo score venga adeguatamente testato e validato attraverso studi real-life per poter migliorare ulteriormente le capacità diagnostico-terapeutiche e garantire un'assistenza quanto più personalizzata ed efficace ai pazienti con EoE. A tale scopo, l'American Gastroenterological Association (AGA) sta sviluppando un'applicazione specifica per l'I-SEE che favorirà il suo utilizzo nella pratica clinica e al contempo faciliterà la raccolta dei dati per successivi studi clinici [112–114].

SCOPO DELLO STUDIO

L'esofagite eosinofila è una patologia cronica a carattere progressivo e recidivante che, se non diagnosticata tempestivamente e non trattata adeguatamente, può portare alla riduzione della qualità della vita del paziente ed allo sviluppo di complicanze severe [91]. Fino ad ora, per determinare la severità della malattia e monitorare il suo andamento nel tempo, si sono sempre considerate separatamente la sintomatologia e qualità della vita del paziente, la presentazione endoscopica (tramite EREFS score) e le caratteristiche istologiche (tramite PEC/hpf)[114]. Solo nel 2022, è stato proposto un nuovo indice di severità di malattia per l'EoE, l'I-SEE, che tiene conto contemporaneamente della sintomatologia, della presentazione endoscopica e delle caratteristiche istologiche, e permette di categorizzare la malattia in: inattiva, lieve, moderata e severa. Essendo stato sviluppato solo di recente, le sue validità ed applicazione nella pratica clinica sono ancora oggetto di studio [113].

Questo studio osservazionale si è pertanto posto come obiettivo primario quello di applicare lo score I-SEE ad una coorte di pazienti affetti da EoE pre e post terapia con Jorveza (BOS), ed osservarne l'andamento nel tempo (al baseline, a 12 e a 52 settimane dall'inizio della terapia) per valutarne la validità e l'efficacia nel monitorare la risposta alla terapia. Inoltre, come scopo secondario, è stato analizzato il profilo di sicurezza del farmaco, aspetto, anche questo, poco approfondito in letteratura [132].

MATERIALI E METODI

DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio svolto è uno studio retrospettivo-prospettico monocentrico osservazionale. A partire da gennaio 2023, sono stati selezionati pazienti affetti da EoE, con età superiore ai 18 anni, inseriti nel registro "The Paduan GastroINtestinal Disease natural History REgistry: a longitudinal, retrospective and prospective study" (codice CESC: 5370/AO/22) approvato dal Comitato Etico dell'Università degli Studi di Padova. I pazienti dovevano essere trattati con BOS ed avere almeno un follow-up successivo all'inizio della terapia farmacologica [133].

I controlli di follow-up clinico, endoscopico ed istologico sono stati effettuati a 12 e a 52 settimane dall'inizio del trattamento, come indicato dalle linee guida internazionali [9,134].

I criteri di inclusione dei pazienti sono stati:

- Diagnosi di EoE confermata, con riscontro di infiltrato eosinofilo >15 eosinofili/hpf
- Età \geq 18 anni
- Trattamento con BOS
- Presenza di almeno un follow-up clinico-endoscopico

I criteri di esclusione sono stati:

- Rifiuto alla partecipazione e mancata firma del consenso informato
- Pazienti con pregressa chirurgia a carico delle vie digestive superiori
- Pazienti con patologia neoplastica
- Pazienti con patologia psichiatrica
- Pazienti con disturbo maggiore della motilità esofagea (acalasia).

DATI RACCOLTI

I dati dei pazienti arruolati sono stati raccolti e successivamente organizzati in un database dedicato al progetto.

I dati raccolti al baseline sono:

- Caratteristiche demografiche
- Età alla diagnosi
- Età all'inizio della terapia con BOS
- Tabagismo
- Sintomatologia
- Comorbidità allergiche e non allergiche
- terapia con PPI
- Pregresse dilatazioni endoscopiche
- Dieta
- Punteggio EREFS

- Numero di eosinofili/hpf valutati sulle biopsie eseguite a livello dell'esofago prossimale, medio e distale
- Punteggio I-SEE
- Data di inizio del trattamento con BOS.

I dati raccolti dopo 12 settimane di trattamento con BOS sono:

- Sintomatologia
- Punteggio EREFS
- Numero di eosinofili/hpf valutati sulle biopsie eseguite a livello dell'esofago prossimale, medio e distale
- Punteggio I-SEE
- Effetti collaterali riportati dai pazienti richiedenti trattamenti aggiuntivi (candidosi orale, candidosi esofagea, tosse)
- Sospensione della terapia per eventi avversi.

I dati raccolti dopo 52 settimane di trattamento con BOS sono:

- Sintomatologia
- Punteggio EREFS,
- Numero di eosinofili/hpf valutati sulle biopsie eseguite a livello dell'esofago prossimale, medio e distale
- Punteggio I-SEE
- Effetti collaterali riportati dai pazienti richiedenti trattamenti aggiuntivi (candidosi orale, candidosi esofagea, tosse)
- Sospensione della terapia per eventi avversi.

DEFINIZIONE DEGLI OUTCOME

Gli outcome ottenibili dalla terapia con BOS sono stati così definiti [93,98,131]:

- Variazione del punteggio I-SEE rispetto al baseline
- Remissione clinica: scomparsa o riduzione pressoché totale della sintomatologia riferita dal paziente al colloquio anamnestico ambulatoriale;
- Remissione endoscopica: normalizzazione del quadro endoscopico con punteggio EREFS < 2;

- Remissione istologica “semplice”: normalizzazione delle biopsie esofagee, ognuna delle quali presenta una conta di < 15 eosinofili/hpf;
- Remissione istologica “profonda”: normalizzazione delle biopsie esofagee, ognuna delle quali presenta una conta di ≤ 6 eosinofili/hpf;

ANALISI STATISTICA

Le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software JASP Team (2024). JASP (Version 0.18.3).

La scelta del test statistico è dipesa dal tipo di dato (categorico vs continuo), dal fatto che i dati fossero appaiati o non appaiati e dalla distribuzione dei dati stessi. Il test di Shapiro-Wilk è stato utilizzato per valutare la normalità dei dati continui. Le variabili categoriche sono state presentate come conteggi e percentuali. I test Chi-quadrato sono stati impiegati per i confronti quando i conteggi attesi nelle celle erano maggiori di 5. Per campioni più piccoli o quando i conteggi attesi nelle celle erano inferiori a 5, è stato utilizzato il test esatto di Fisher. I dati continui distribuiti in maniera non normale sono stati riportati usando la mediana e l'intervallo interquartile (IQR), mentre i dati distribuiti in maniera normale con media e deviazione standard (SD). I dati non appaiati sono stati confrontati utilizzando il test T di student o il test di Mann-Whitney U, a seconda della distribuzione dei dati. I dati appaiati sono stati confrontati utilizzando il test dei ranghi con segno di Wilcoxon, un'alternativa non parametrica al test t per dati appaiati.

La significatività statistica è stata accettata per un valore di ($P < 0.05$).

RISULTATI

RECLUTAMENTO PAZIENTI

Da un pool di 302 pazienti affetti da EoE, sono stati inizialmente selezionati solamente coloro che, all'inizio dello studio, erano in terapia con Jorveza (BOS), per un totale di 120 pazienti. Successivamente, sono stati esclusi i pazienti privi di un controllo endoscopico a 12 o 52 settimane dall'inizio del trattamento con BOS, riducendo il numero totale di pazienti arruolati nello studio a 85 (Figura 12).

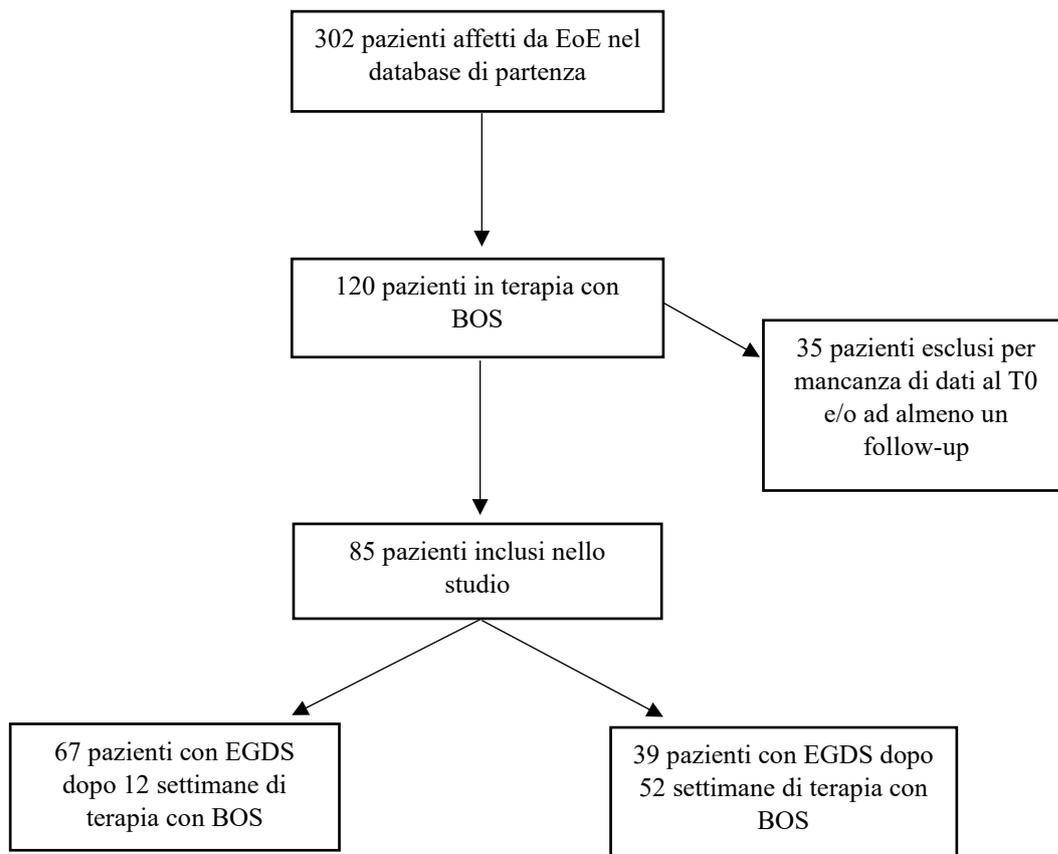


Figura 12: Diagramma di flusso della selezione dei pazienti nello studio.

RISULTATI AL BASELINE

Sono stati arruolati 85 pazienti, di cui 67 maschi (67/85, 78,8%)

L'età mediana alla diagnosi era di 27 anni, (IQR: 13-36), mentre l'età mediana all'inizio della terapia con BOS era di 30 anni (IQR: 22-50), con un BMI di 22,2 Kg/m² (IQR: 20,1-23,8).

L'abitudine al fumo è stata riscontrata in 13 pazienti (13/85, 22,8%).

I sintomi di malattia più frequentemente riscontrati sono la disfagia (61/85, 71,8%), impatto del bolo (56/85, 65,9%), e pirosi retrosternale (25/85, 29,4%). Tutti i sintomi sono riportati in figura 13.

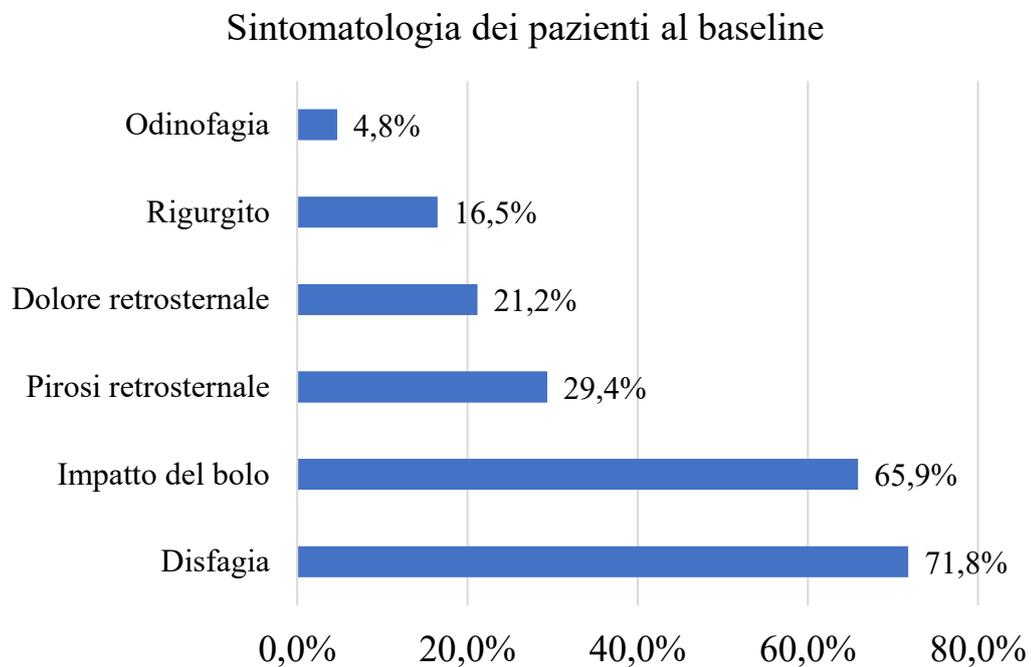


Figura 13: Distribuzione percentuale della sintomatologia riferita dai pazienti al baseline.

In 55 pazienti (55/85, 64,7%) è stata riscontrata almeno una comorbidità allergica, e la più frequente era l'oculorinite, presente in 39 pazienti (39/85, 45,9%).

Le comorbidità allergiche sono riportate in figura 14.

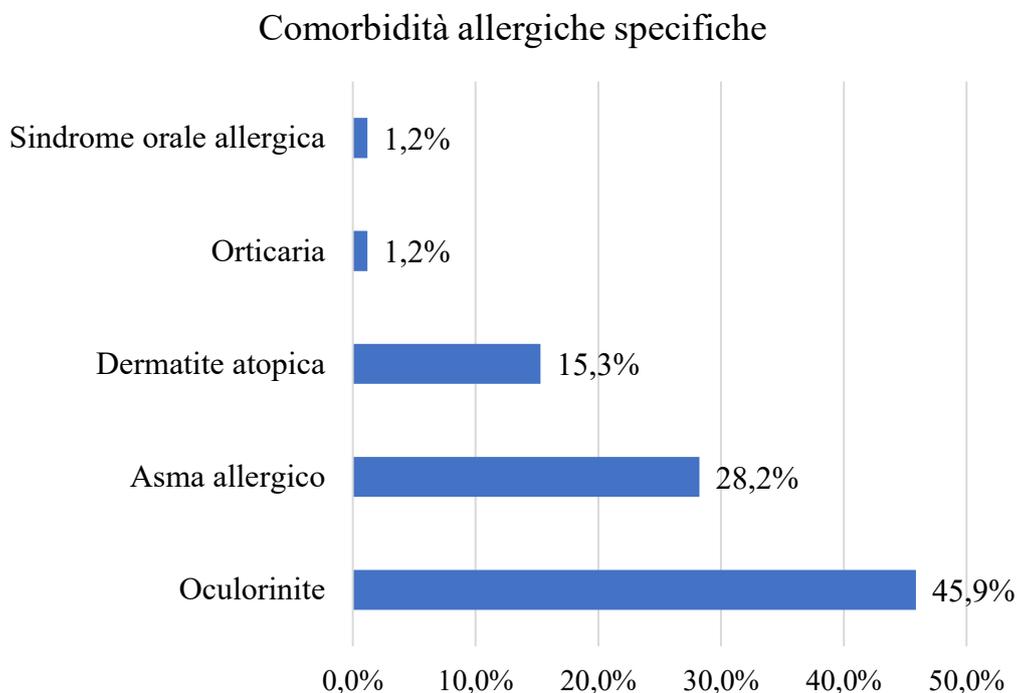


Figura 14: Distribuzione percentuale delle comorbidità allergiche nei pazienti.

Per quanto riguarda la terapia seguita dai pazienti prima di iniziare il trattamento con BOS, 71 pazienti (71/85, 83,5%) hanno assunto PPI, 29 dei quali (29/71, 40,9%) avevano risposto alla terapia. 21 pazienti (21/71, 29,6%) che assumevano PPI, hanno continuato l'assunzione anche durante il periodo di trattamento con BOS.

Inoltre, 45 pazienti (45/85, 52,9%) sono stati trattati con Flixotide prima del trattamento con BOS, 15 pazienti (15/85, 22,4%) hanno seguito una dieta ristretta, eliminando almeno un alimento tra latte, grano, uova, soia, noci, pesce e legumi, ed infine 3 pazienti (3/85, 3,5%) sono stati sottoposti a dilatazione endoscopica del lume esofageo a causa della presenza di stenosi. Quanto descritto è riportato in figura 15.

Le caratteristiche della popolazione sopradescritte sono riportate in tabella 5.

Terapia pre-trattamento con BOS

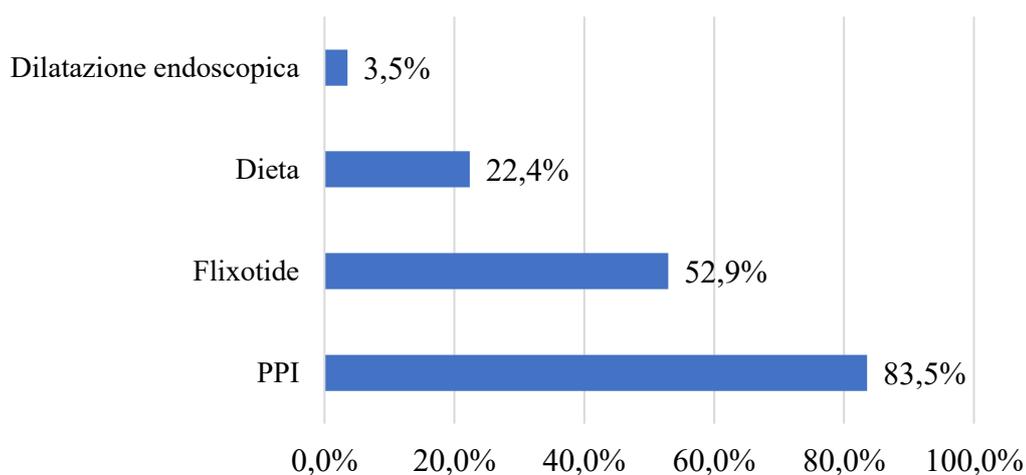


Figura 15: Distribuzione percentuale della terapia eseguita dai pazienti pre-trattamento con BOS.

	N	%
N° Pazienti	85	
Maschi	67	78,8%
Età alla diagnosi (mediana, IQR)	27	13-36
Età all'inizio della terapia con BOS (mediana, IQR)	30	22-50
Tabagismo	13	22,8%
BMI (mediana, IQR)	22,2	20,1-23,8
Sintomatologia alla diagnosi		
Disfagia	61	71,8%
Impatto del bolo	56	65,9%
Pirosi retrosternale	25	29,4%
Dolore retrosternale	18	21,2%
Rigurgito	14	16,5%
Odinofagia	4	4,7%
Comorbidità allergiche	55	64,7%
Ocutorinite	39	45,9%
Asma allergico	24	28,2%
Dermatite atopica	13	15,3%

Orticaria	1	1,2%
Sindrome orale allergica	1	1,2%
Comorbidità non allergiche	22	25,9%
Pregressa terapia con PPI	71	83,5%
Risposta ai PPI	29	40,9%
PPI on going	21	29,6%
Pregressa terapia con Flixotide	45	52,9%
Pregresse dilatazioni	3	3,5%
Dieta ristretta	15	22,4%

Tabella 5: Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al baseline.

Per quanto riguarda le caratteristiche endoscopiche dei pazienti al baseline, il valore mediano dello score EREFS era di 3, (IQR: 2-4). Le lesioni riscontrate all'endoscopia più frequentemente erano la presenza di anelli (45/85, 52,8%) e di essudati (43/85, 50,6%), seguite da solchi, edema e stenosi. I dati endoscopici sono riassunti in figura 16.

A livello istologico, il PEC mediano era di 31 eos/hpf (IQR: 18-50).

Caratteristiche EREFS score al baseline

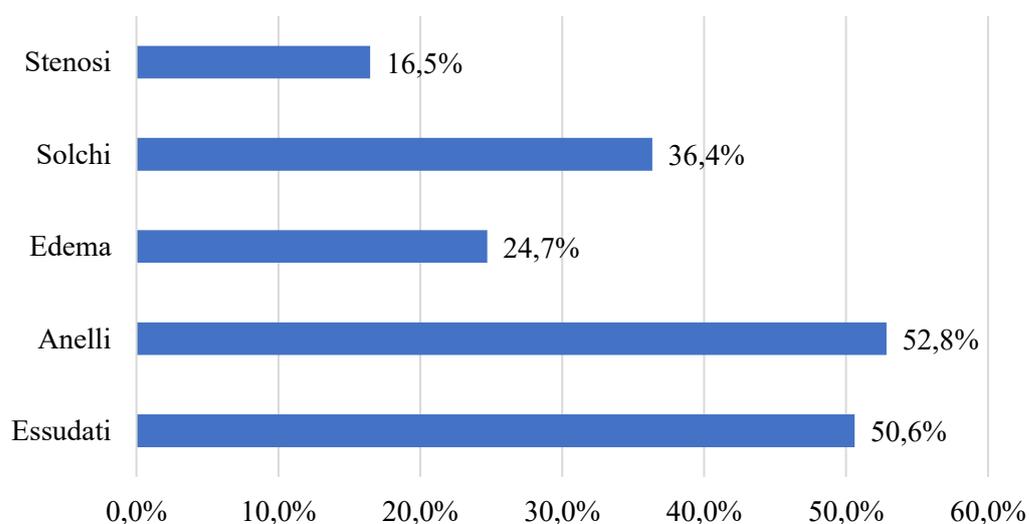


Figura 16: Distribuzione percentuale delle caratteristiche dell'EREFS score riscontrate nei pazienti al baseline.

Per quanto riguarda l'I-SEE calcolato al baseline, il valore mediano era 7, (IQR: 6-8). La distribuzione della severità di malattia al baseline è riportata in figura 17.

Severità della malattia al baseline

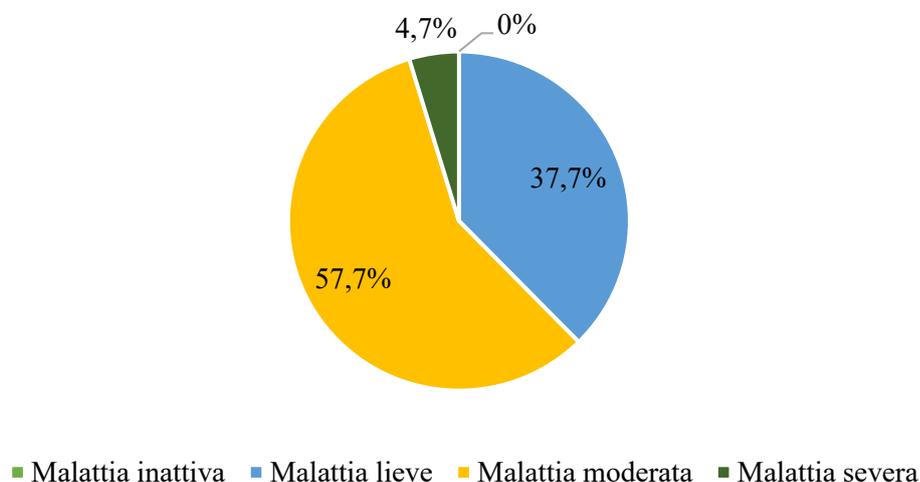


Figura 17: Severità della malattia dei pazienti al baseline calcolata utilizzando l'I-SEE.

Per quanto riguarda le variabili che sono state valutate per il calcolo dell'I-SEE, sono riportate in dettaglio in tabella 6.

	N	%
Numero pazienti	85	
Frequenza dei sintomi		
Nessuna	18	21,2%
Settimanale	9	10,6%
Quotidiana	57	67,1%
Multiple volte al giorno o che impatta sulla vita sociale	1	1,2%
Complicanze		
Nessuna	51	60,0%
Impatto del bolo \geq 18 anni	31	43,1%
Ospedalizzazione o impatto del bolo $<$ 18 anni	2	2,8%
Perforazione esofagea, malnutrizione o necessità di corticosteroidi sistemici	1	1,4%
Segni di infiammazione endoscopici		
Nessuno	22	25,9%
Localizzati	17	20,0%
Diffusi	46	54,1%
Segni di fibro-stenosi endoscopici		
Nessuna	36	42,4%

Presenti ma non limitano il passaggio dell'endoscopio standard	46	54,1%
Presenti, ma richiedono dilatazione o passaggio molto aderente dell'endoscopio standard	0	0%
Presenti, passaggio non consentito con strumento standard, dilatazioni ripetute ≥ 18 anni, o qualsiasi dilatazione se < 18 anni	3	3,5%
Segni di infiammazione istologici		
<15 eos/hpf	4	4,7%
Tra 15 e 60 eos/hpf	64	75,3%
>60 eos/hpf	17	20,0%
Segni di fibro-stenosi istologici		
Nessuno	26	30,6%
BZH o LPF	59	69,4%
Malattia inattiva (I-SEE < 1)	0	0%
Malattia lieve (I-SEE 1-6)	32	37,7%
Malattia moderata (I-SEE 7-14)	49	57,7%
Malattia severa (I-SEE ≥ 15)	4	4,7%
I-SEE (mediana, IQR)	7	6-8

Tabella 6: Parametri dell'I-SEE dei pazienti al baseline.

RISULTATI DOPO 12 SETTIMANE DI TERAPIA CON BOS

Dopo 12 settimane di terapia con BOS, 67 degli 85 pazienti hanno eseguito un controllo clinico ed endoscopico, con contestuale prelievo biotico.

La remissione endoscopica, intesa come EREFS score <2, al follow-up dopo 12 settimane di trattamento con BOS, è stata raggiunta da 44 pazienti sui 67 totali (65,7%) ed il valore mediano dell'EREFs score era 1, (IQR: 0-2), risultando quindi ridotto di 2 punti ($p < 0.001$) rispetto al baseline (7, IQR: 6-8) (Figura 18).

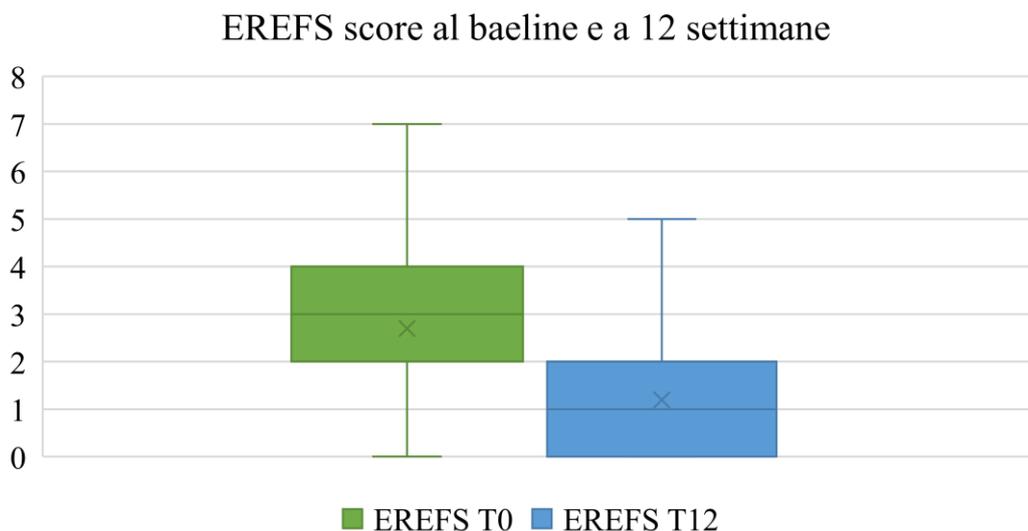


Figura 18: EREFs score al baseline e dopo 12 settimane di trattamento con BOS a confronto.

La remissione istologica profonda, intesa come pec/hpf ≤ 6 , è stata raggiunta da 60 pazienti su 67 (89,6%), 4 pazienti su 67 (6%) hanno invece raggiunto la sola remissione istologia semplice, definita come pec/hpf <15.

Complessivamente, la remissione istologica, è stata raggiunta da 64 pazienti su 67 totali (95,5%). Il valore mediano del PEC riscontrato al follow-up dopo 12 settimane di trattamento con BOS era 0 eos/hpf, (IQR: 0-0), ridotto di 31 eos/hpf ($p < 0.001$) (figura 19).

Le caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche riscontrate a 12 settimane dall'inizio della terapia con BOS paragonate con quelle al baseline, sono riportate in tabella 7.

PEC al baseline e a 12 settimane

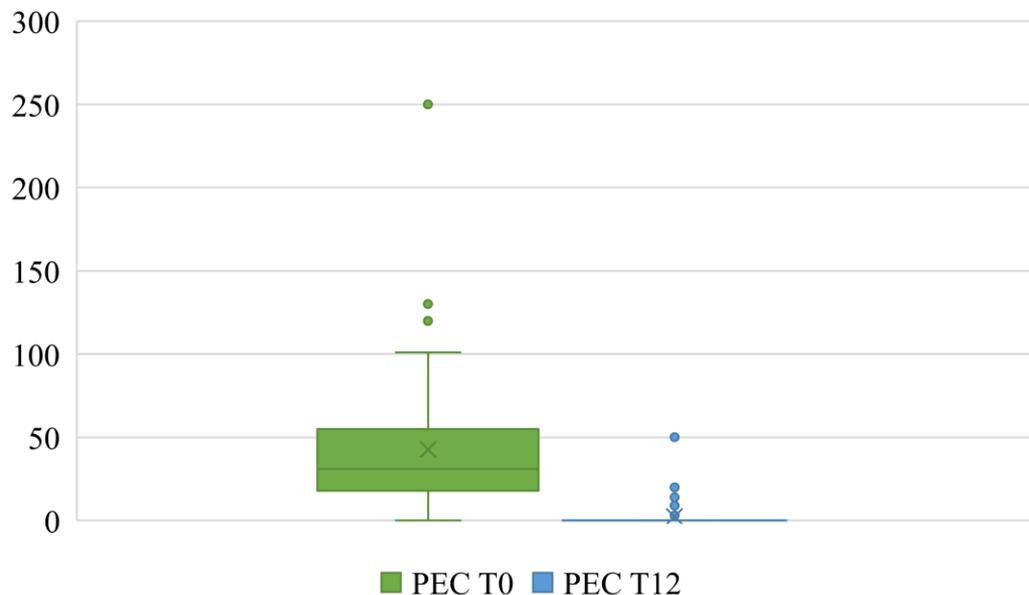


Figura 19: PEC al baseline e dopo 12 settimane di trattamento con BOS a confronto.

	N al baseline	%	N a 12 settimane	%	p
Numero pazienti	85		67		
Sintomi					
Disfagia	61	71,8%	4	6%	<0.001
Odinofagia	4	4,7%	0	0%	
Pirosi retrosternale	25	29,4%	2	3%	
Rigurgito	14	16,5%	1	1,5%	
Dolore retrosternale	18	21,2%	1	1,5%	<0.001
Impatto del bolo, con o senza rimozione endoscopica	56	65,9%	3	4,5%	<0.001
Quadro endoscopico (componenti dell'EREFS score)					
Essudati					0.001
Assenti	42	49,4%	47	70,2%	
lieve (<10% della superficie)	21	24,7%	16	23,9%	
severo (>10% della superficie)	22	25,9%	4	6%	

Anelli					<0.001
Assenti	40	47,2%	46	68,7%	
Lieve (sottili creste circonferenziali)	19	22,4%	17	25,4%	
Moderato (anelli distinti che non intralciano la progressione dell'endoscopio standard)	14	16,5%	3	4,5%	
Severo (anelli distinti che impediscono la progressione dell'endoscopio standard)	12	14,1%	1	1,5%	
Edema					1.000
Assente	64	75,3%	53	79,1%	
Presente	21	24,7%	14	20,9%	
Solchi					0.004
Assenti	49	57,7%	56	83,6%	
Presenti	36	42,4%	11	16,5%	
Stenosi					0.021
Assenti	71	83,5%	63	90,1%	
Presenti	14	16,5%	4	6%	
EREFS score (mediana, IQR)	3	2-4	1	0-2	<0.001
Istologia					
PEC esofago prossimale (mediana, IQR)	21	16-41	0	0-0	<0.001
PEC esofago medio (mediana, IQR)	0	0	0	0-0	0.001
PEC esofago distale (mediana, IQR)	0	0-30	0	0-0	<0.001
PEC (mediana, IQR)	31	18-50	0	0-0	<0.001

Tabella 7: Caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche dei pazienti al baseline e a 12 settimane dall'inizio della terapia con BOS a confronto.

Per quanto riguarda l'I-SEE, il valore mediano calcolato al follow-up dopo 12 settimane di trattamento con BOS è risultato nettamente in calo (3, IQR: 2-3 vs 7, IQR: 6-8, $p < 0.001$). In figura 20 è riportato il confronto tra la severità di malattia al baseline e dopo 12 settimane di trattamento.

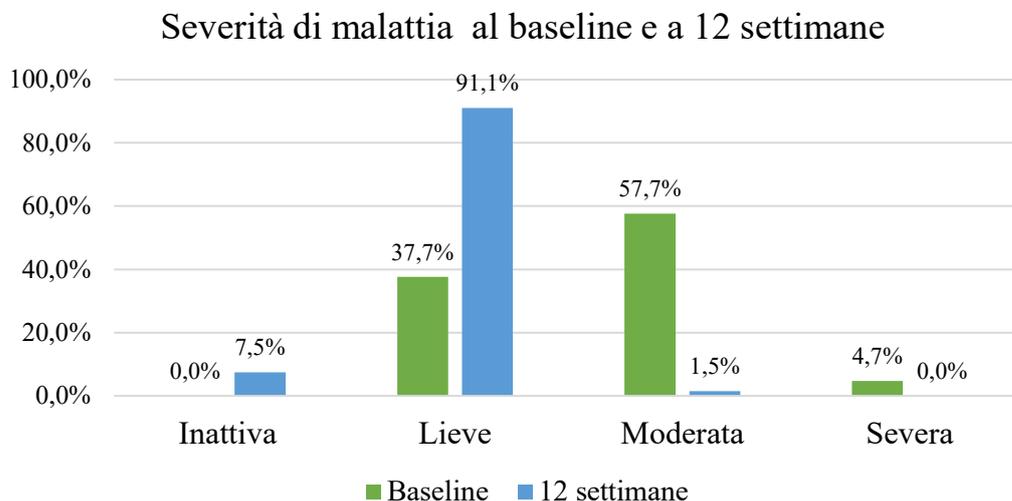


Figura 20: Severità della malattia dei pazienti al baseline e a 12 settimane di trattamento con BOS a confronto.

Per quanto riguarda le variabili che sono state valutate per il calcolo dell'I-SEE, sono riportate in dettaglio in tabella 8, con il relativo confronto con i valori riscontrati al baseline. Per ogni variabile c'è stato un miglioramento statisticamente significativo ad eccezione dei segni di fibro-stenosi istologici che sono peggiorati.

	N al baseline	%	A 12 settimane	%	p
Numero pazienti	85		67		
Frequenza dei sintomi					<0.001
Nessuna	18	21,2%	64	95,5%	
Settimanale	9	10,6%	3	4,5%	
Quotidiana	57	67,1%	0	0%	
Multiple volte al giorno o che impatta sulla vita sociale	1	1,2%	0	0%	
Complicanze					<0.001
Nessuna	51	60,0%	66	98,5%	
Impatto del bolo ≥ 18 anni	31	43,1%	1	1,5%	
Ospedalizzazione o impatto del bolo < 18 anni	2	2,8%	0	0%	

Perforazione esofagea, malnutrizione o necessità di CS	1	1,4%	0	0%	
Segni di infiammazione endoscopici					<0.001
Nessuno	22	25,9%	33	49,3%	
Localizzati	17	20,0%	23	34,3%	
Diffusi	46	54,1%	11	16,4%	
Segni di fibrosi o stenosi endoscopici					<0.001
Nessuna	36	42,4%	44	65,7%	
Presenti ma non limitano il passaggio dell'endoscopio standard	46	54,1%	23	34,3%	
<Presenti, ma richiedono dilatazione o passaggio molto aderente dell'endoscopio standard	0	0%	0	0%	
Presenti, passaggio non consentito con strumento standard, dilatazioni ripetute ≥ 18 anni, o qualsiasi dilatazione se < 18 anni	3	3,5%	0	0%	
Segni di infiammazione istologici					<0.001
<15 eos/hpf	4	4,7%	64	95,5%	
Tra 15 e 60 eos/hpf	64	75,3%	3	4,5%	
>60 eos/hpf	17	20,0%	0	0%	
Segni di fibrosi o stenosi istologici					0.046
Nessuno	26	30,6%	13	19,4%	
BZH o LPF	59	69,4%	54	80,6%	
Malattia inattiva (I-SEE <1)	0	0%	5	7,5%	
Malattia lieve (I-SEE 1-6)	32	37,7%	61	91,1%	
Malattia moderata (I-SEE 7-14)	49	57,7%	1	1,5%	
Malattia severa (I-SEE ≥ 15)	4	4,7%	0	0%	
I-SEE (Mediana, IQR)	7	6-8	3	2-3	<0.001

Tabella 8: Parametri dell'I-SEE al baseline e a 12 settimane dall'inizio della terapia con BOS a confronto.

RISULTATI DOPO 52 SETTIMANE DI TERAPIA CON BOS

Dopo 52 settimane di terapia con BOS, 39 degli 85 pazienti hanno eseguito un controllo clinico ed endoscopico, con contestuale prelievo bioptico.

La remissione endoscopica, intesa come EREFS score <2 , al time point di 52 settimane di terapia con BOS, è stata raggiunta da 32 pazienti su 39 (82,1%), ed il valore mediano dell'EREFs score è risultato di 1, (IQR: 0-2), risultando quindi ridotto di 2 punti ($p<0,001$) rispetto al baseline (3, IQR: 2-4) (figura 21)

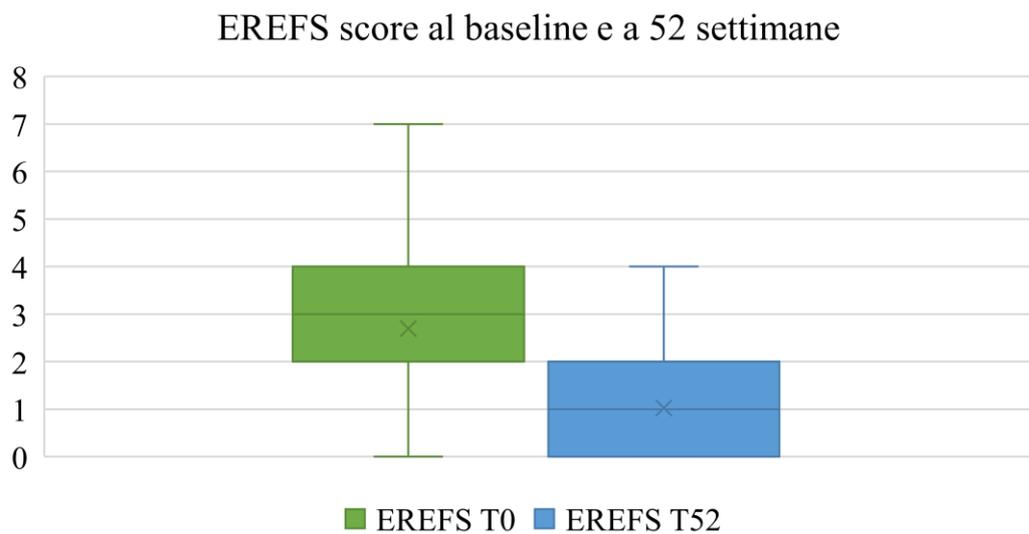


Figura 21: EREFs score a baseline e dopo 52 settimane di trattamento con BOS a confronto.

La remissione istologica profonda, intesa come pec/hpf ≤ 6 , è stata raggiunta da 30 pazienti su 39 (76,9%), 3 pazienti su 39 (7,7%) hanno invece raggiunto la sola remissione istologica semplice, definita come pec/hpf <15 .

Complessivamente, la remissione istologica è stata raggiunta da 33 pazienti su 39 totali (84,6%).

Il valore mediano del PEC riscontrato al follow-up dopo 52 settimane di trattamento era 0 eos/hpf, (IQR: 0-6), ridotto di 31 eos/hpf ($p<0,001$) rispetto al baseline (figura 22).

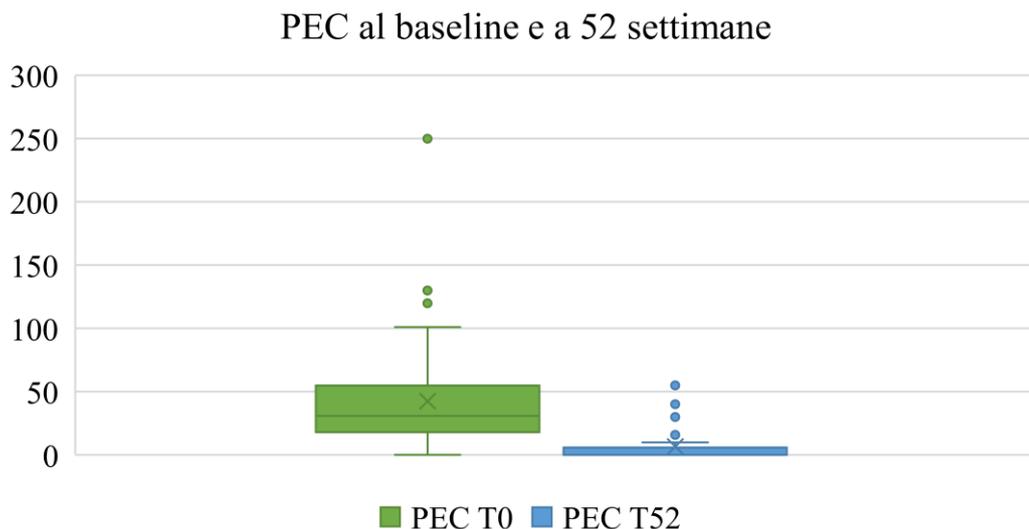


Figura 22: PEC al baseline e dopo 52 settimane di trattamento con BOS.

Le caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche riscontrate dopo 52 settimane di trattamento con BOS paragonate con quelle al baseline, sono riportate nella tabella 9.

	N al baseline	%	N a 52 settimane	%	p
Numero pazienti	85		39		
Sintomi					
Disfagia	61	71,8%	0	0%	<0.001
Odinofagia	4	4,7%	0	0%	
Pirosi retrosternale	25	29,4%	0	0%	
Rigurgito	14	16,5%	0	0%	
Dolore retrosternale	18	21,2%	0	0%	0.016
Impatto del bolo, con o senza rimozione endoscopica	56	65,9%	0	0%	<0.001
Quadro endoscopico (component dell'EREFS score)					
Essudati					0.028
Assenti	42	49,4%	29	74,4%	
lieve (<10% della superficie)	21	24,7%	8	20,5%	
severo (>10% della superficie)	22	25,9%	2	5,1%	

Anelli					<0.001
Assenti	40	47,2%	33	84,6%	
Lieve (sottili creste circonferenziali)	19	22,4%	4	10,3%	
Moderato (anelli distinti che non intralciano la progressione dell'endoscopia standard)	14	16,5%	2	5,13%	
Severo (anelli distinti che impediscono la progressione dell'endoscopia standard)	12	14,1%	0	0%	
Edema					1.000
Assente	64	75,3%	28	71,8%	
Presente	21	24,7%	11	28,2%	
Solchi					0.049
Assenti	49	57,7%	33	84,6%	
Presenti	36	42,4%	6	15,4%	
Stenosi					0.016
Assenti	71	83,5%	39	100%	
Presenti	14	16,4%	0	0%	
EREFS score (mediana, IQR)	3	2-4	1	0-2	<0.001
Istologia					
PEC esofago prossimale (mediana, IQR)	21	41-16	0	0-0	<0.001
PEC esofago medio (mediana, IQR)	0	0	0	0-2	0.177
PEC esofago distale (mediana, IQR)	0	30-0	0	0-1	0.011
PEC (mediana, IQR)	31	18-50	0	0-6	<0.001

Tabella 9: Caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche dei pazienti al baseline e a 52 settimane dall'inizio della terapia con BOS a confronto.

Per quanto riguarda l'I-SEE, il valore mediano calcolato al follow-up dopo 52 settimane di terapia con BOS è risultato nettamente in calo rispetto al baseline (2, IQR: 1-3 vs 7, IQR: 6-8, $p < 0.001$) (figura 23).

In figura 24 è riportato il confronto tra la severità di malattia al baseline e dopo 52 settimane di trattamento.

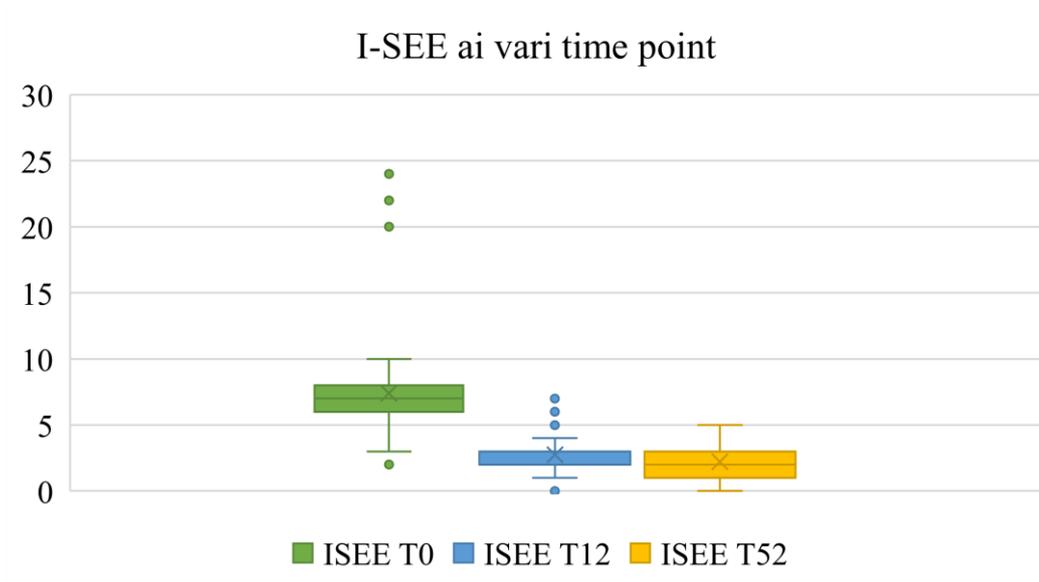


Figura 23: Punteggio I-SEE ai time point: T0 (baseline), T12 (dopo 12 settimane di trattamento) e T52 (dopo 52 settimane di trattamento).

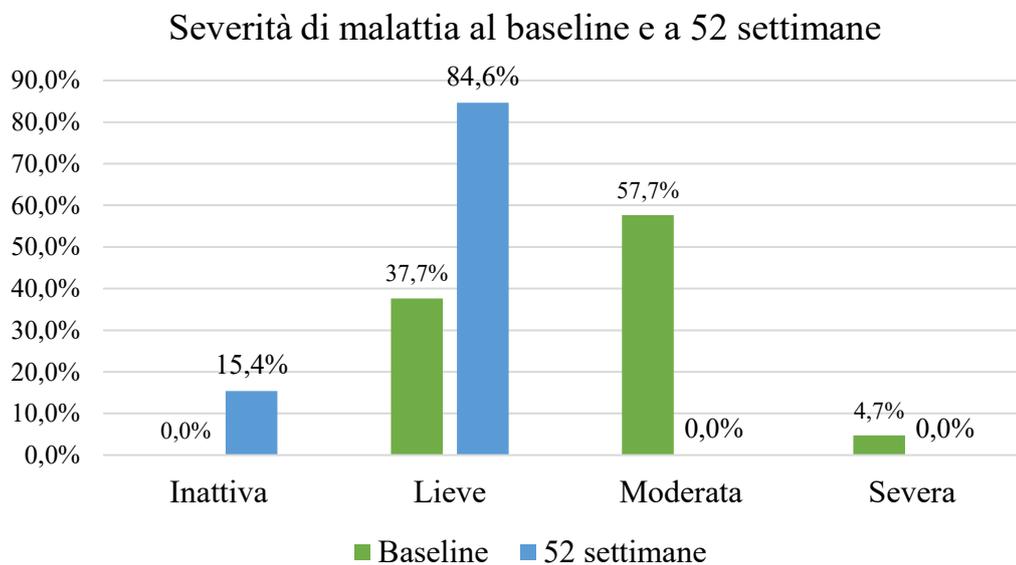


Figura 24: Severità della malattia dei pazienti al baseline e a 52 settimane di trattamento con BOS a confronto.

Per quanto riguarda le variabili che sono state valutate per il calcolo dell'I-SEE, sono riportate in dettaglio in tabella 10, con il relativo confronto con i valori riscontrati al baseline. Per ogni variabile c'è stato un miglioramento statisticamente significativo ad eccezione dei segni di fibro-stenosi istologici.

	N al baseline	%	N a 52 settimane	%	p
Frequenza dei sintomi					<0.001
Nessuna	18	21,2%	39	100%	
Settimanale	9	10,6%	0	0%	
Quotidiana	57	67,1%	0	0%	
Multiple volte al giorno o che impatta sulla vita sociale	1	1,2%	0	0%	
Complicanze					<0.001
Nessuna	51	60,0%	38	97,4%	
Impatto del bolo \geq 18 anni	31	43,1%	1	2,6%	
Ospedalizzazione o impatto del bolo <18 anni	2	2,8%	0	0%	
Perforazione esofagea, malnutrizione o necessità di CS	1	1,4%	0	0%	
Segni di infiammazione endoscopici					<0.001
Nessuno	22	25,9%	20	51,3%	
Localizzati	17	20,0%	16	41,0%	
Diffusi	46	54,1%	3	7,7%	
Segni di fibro-stenosi endoscopici					<0.001
Nessuna	36	42,4%	33	84,6%	
Presenti ma non limitano il passaggio dell'endoscopio standard	46	54,1%	6	15,4%	
Presenti, ma richiedono dilatazione o passaggio molto aderente dell'endoscopio standard	0	0%	0	0%	
Presenti, passaggio non consentito con strumento standard, dilatazioni ripetute \geq 18 anni, o qualsiasi dilatazione se <18 anni	3	3,5%	0	0%	
Segni di infiammazione istologici					<0.001
<15 eos/hpf	4	4,7%	33	84,6%	
Tra 15 e 60 eos/hpf	64	75,3%	6	15,4%	
>60 eos/hpf	17	20,0%	0	0%	
Segni di fibro-stenosi istologici					1.000
Nessuno	26	30,6%	14	35,9%	

BZH o LPF	59	69,4%	25	64,1%	
Malattia inattiva (I-SEE < 1)	0	0%	6	15,4%	<0.001
Malattia lieve (I-SEE 1-6)	32	37,7%	33	84,6%	<0.001
Malattia moderata (I-SEE 7-14)	49	57,7%	0	0%	<0.001
Malattia severa (I-SEE ≥ 15)	4	4,7%	0	0%	0.018
I-SEE (Mediana, IQR)	7	6-8	2	1-3	<0.001

Tabella 10: Parametri dell'I-SEE al baseline e a 52 settimane dall'inizio della terapia con BOS a confronto.

DATI SULLA SICUREZZA DEL FARMACO JORVEZA (BOS)

Degli 85 pazienti arruolati nello studio, 16 hanno riportato un effetto avverso al farmaco (18,8%). Di questi, 10 (10/85, 11,8%) hanno manifestato almeno un effetto collaterale che richiedesse un trattamento farmacologico. In particolare, 7 pazienti hanno sviluppato candidosi orale (7/85, 8,2%) e 3 pazienti hanno presentato tosse (3/85, 3,5%). Nessuno di questi pazienti ha però dovuto sospendere la terapia con BOS. Inoltre, 6 pazienti (6/85, 7,1%) hanno riportato altri eventi avversi, non trattati con farmaci. Infine, solo 1 paziente (1/85, 1,2%) ha sospeso la terapia con BBOS a causa degli effetti collaterali.

Gli eventi avversi riscontrati nei pazienti nel periodo di osservazione sono riportati in tabella 11.

	N	%
Pazienti totali	16	18,8%
Candidosi orale	7	8,2%
Dispepsia	5	5,9%
Tosse	3	3,5%
Globo faringeo	1	1,2%
Aftosi orale	1	1,2%
Eventi avversi che hanno portato alla sospensione della terapia	1	1,2%

Tabella 11: Eventi avversi nei pazienti in terapia con BOS arruolati nello studio.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

L'Esofagite eosinofila è una patologia immuno/antigene-mediata, caratterizzata da un ampio spettro sintomatologico, da diversi reperti endoscopici ed istologici tipici, e da una severità variabile [112]. Nonostante il percorso diagnostico e la prima linea terapeutica dell'EoE siano sempre più standardizzati, attualmente non esistono invece strumenti validati per definire la severità clinica della malattia e misurare la risposta alla terapia in atto [113,131]. Recentemente è stato sviluppato l'I-SEE score, un indice di severità specifico per l'EoE che, sulla base delle caratteristiche cliniche, endoscopiche ed istologiche della malattia, la classifica in inattiva, lieve, moderata o severa [114].

Nel nostro studio abbiamo voluto valutare la severità di malattia e la risposta al trattamento con BOS, in un setting di real life, utilizzando l'I-SEE. È stato calcolato quindi il punteggio I-SEE nei pazienti arruolati nello studio prima dell'inizio della terapia con BOS e al controllo endoscopico dopo 12 e/o 52 settimane di terapia. Inoltre, sono stati raccolti i dati relativi alla sicurezza del farmaco come scopo secondario dello studio.

I risultati ottenuti hanno mostrato un significativo miglioramento della severità della malattia nei pazienti in trattamento con BOS, testimoniato dalla riduzione dell'I-SEE ai due time point di 12 e 52 settimane rispetto al baseline. In particolare, si è registrato un calo di 4 punti dopo 12 settimane di terapia (7, 6-8 vs 3, 2-3, $p < 0.001$) e di 5 punti dopo 52 settimane (7, 6-8 vs 2, 1-3, $p < 0.001$). All'inizio della terapia con BOS, degli 85 pazienti totali, 4 (4,7%) avevano una malattia severa (I-SEE > 14), 49 (57,7%) una malattia moderata (I-SEE 7-14) e 32 (37,7%) una malattia lieve (I-SEE 1-6), mentre nessun paziente aveva una malattia inattiva (I-SEE < 1). Dopo 12 settimane di terapia, tra i 67 pazienti venuti a controllo endoscopico, nessuno aveva una malattia severa, 1 paziente (1,5%) aveva una malattia moderata, 61 (91,1%) avevano una malattia lieve e 5 (7,5%) una malattia inattiva. Al controllo dopo 52 settimane sono stati raccolti i dati di 39 pazienti, di questi, 33 (84,6%) presentavano una malattia lieve e i restanti 6 (15,4%) una malattia inattiva, mentre nessuno presentava una malattia moderata o severa.

Contestualmente alla riduzione dell'I-SEE nel periodo di trattamento, è stato osservato un miglioramento di tutte le componenti dello stesso, sebbene all'istologia dopo 12 settimane di trattamento con BOS sia stato osservato un

leggero peggioramento della componente fibro-stenosante, non riscontrato invece dopo 52 settimane. Questo andamento potrebbe essere dovuto ad una combinazione di più fattori, tra cui l'intrinseco carattere progressivo e fibro-stenosante dell'EoE, il fatto che il farmaco utilizzato, un CS topico, non agisca primariamente sui processi meccanicistici della malattia come fibrosi e rimodellamento della parete esofagea, bensì sulla componente flogistica, ed infine l'intervallo di tempo troppo breve tra l'inizio della terapia e il primo controllo [134,135]. È quindi necessario un periodo più lungo di esposizione al farmaco per poter valutare un miglioramento della componente di fibro-stenosi anche a livello istologico, come evidenziato dai nostri dati dopo 52 settimane di terapia.

Per quanto riguarda l'utilizzo e la validità dell'I-SEE nella pratica clinica, i dati raccolti nel nostro studio rispecchiano quelli riportati in letteratura, in particolare lo studio di Dickerson et al., eseguito su una coorte di 67 pazienti pediatriche [136], e quello di Cotton et al., condotto in una coorte di 111 pazienti in trattamento con CS topici [112]. Indipendentemente dalle differenze tra gli studi riportati e quello condotto, è possibile definire l'I-SEE come uno strumento utile, pratico ed affidabile nella definizione della severità della malattia e nel monitoraggio della risposta alla terapia nei pazienti con EoE. Si può inoltre ipotizzare che le caratteristiche di fibro-stenosi necessitino di un tempo maggiore per migliorare rispetto alle altre.

I dati riguardanti la sicurezza del trattamento con BOS, raccolti come scopo secondario dello studio, hanno confermato l'elevata sicurezza del farmaco, in linea con quanto riportato in letteratura [122,132,137,138]. Solo 10/85 pazienti (11,8%) hanno infatti riportato almeno un effetto collaterale che richiedesse un trattamento aggiuntivo, e uno di questi (1/85, 1,2%) ha sospeso la terapia con BOS.

La terapia con BOS risulta quindi ben tollerata dalla maggior parte dei pazienti, e non sono stati riportati fino ad ora effetti avversi gravi.

In conclusione, lo studio ha confermato l'affidabilità dell'I-SEE come strumento per la valutazione della risposta alla terapia con BOS ed ha evidenziato un buon profilo di sicurezza del farmaco.

Di contro, essendo il nostro uno studio monocentrico e con una numerosità campionaria ridotta, sono necessari ulteriori studi multicentrici, con coorti più

ampie e con un periodo di follow-up maggiore per poter validare e standardizzare l'uso dell'I-SEE nella pratica clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Chaudhry SR, Bordoni B. Anatomy, Thorax, Esophagus. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citato 20 aprile 2024]. Disponibile su: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482513/>
2. Kuo B, Urma D. Esophagus - anatomy and development. GI Motil Online [Internet]. 16 maggio 2006 [citato 20 aprile 2024]; Disponibile su: <https://www.nature.com/gimo/contents/pt1/full/gimo6.html?links=false>
3. Mittal RK. Neuromuscular Anatomy of Esophagus and Lower Esophageal Sphincter. In: Motor Function of the Pharynx, Esophagus, and its Sphincters [Internet]. Morgan & Claypool Life Sciences; 2011 [citato 20 aprile 2024]. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54272/>
4. Ghosh SK, Janiak P, Schwizer W, Hebbard GS, Brasseur JG. Physiology of the esophageal pressure transition zone: separate contraction waves above and below. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* marzo 2006;290(3):G568-576.
5. Geboes K, Desmet V. Histology of the esophagus. *Front Gastrointest Res.* 1978;3:1–17.
6. Dellon ES, Gonsalves N, Abonia JP, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, Attwood SE, Auth MK, Bailey DD, Biederman L, Blanchard C, Bonis PA, Bose P, Bredenoord AJ, Chang JW, Chehade M, Collins MH, Di Lorenzo C, Dias JA, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox AT, Genta RM, Greuter T, Gupta SK, Hirano I, Hiremath GS, Horsley-Silva JL, Ishihara S, Ishimura N, Jensen ET, Gutiérrez-Junquera C, Katzka DA, Khoury P, Kinoshita Y, Kliewer KL, Koletzko S, Leung J, Liacouras CA, Lucendo AJ, Martin LJ, McGowan EC, Menard-Katcher C, Metz DC, Miller TL, Moawad FJ, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nhu QM, Nomura I, Nurko S, Ohtsuka Y, Oliva S, Orel R, Papadopoulou A, Patel DA, Pesek RD, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Ruffner MA, Safroneeva E, Schreiner P, Schoepfer A, Schroeder SR, Shah N, Souza RF, Spechler SJ, Spergel JM, Straumann A, Talley NJ, Thapar N, Vandenzplas Y, Venkatesh RD, Vieira MC, von Arnim U, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wright BL, Yamada Y, Yang GY, Zevit N, Rothenberg ME, Furuta GT, Aceves SS. International consensus recommendations for eosinophilic gastrointestinal disease nomenclature. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* novembre 2022;20(11):2474-2484.e3.
7. Redd WD, Dellon ES. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases Beyond the Esophagus: An Evolving Field and Nomenclature. *Gastroenterol Hepatol.* settembre 2022;18(9):522–8.
8. Simon D, Straumann A, Schoepfer AM, Simon HU. Current concepts in eosinophilic esophagitis. *Allergo J Int.* 2017;26(7):258–66.

9. Dhar A, Haboubi HN, Attwood SE, Auth MKH, Dunn JM, Sweis R, Morris D, Epstein J, Novelli MR, Hunter H, Cordell A, Hall S, Hayat JO, Kapur K, Moore AR, Read C, Sami SS, Turner PJ, Trudgill NJ. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. *Gut*. 1 agosto 2022;71(8):1459–87.
10. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. gennaio 1993;38(1):109–16.
11. Straumann A, Spichtin HP, Bernoulli R, Loosli J, Vögtlin J. [Idiopathic eosinophilic esophagitis: a frequently overlooked disease with typical clinical aspects and discrete endoscopic findings]. *Schweiz Med Wochenschr*. 20 agosto 1994;124(33):1419–29.
12. Attwood S, Furuta GT. Eosinophilic Esophagitis: Historical perspective on an evolving disease. *Gastroenterol Clin North Am*. giugno 2014;43(2):185–99.
13. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME, First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. ottobre 2007;133(4):1342–63.
14. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias Á, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, Amil Dias J, Bove M, González-Cervera J, Larsson H, Miehlke S, Papadopoulou A, Rodríguez-Sánchez J, Ravelli A, Ronkainen J, Santander C, Schoepfer AM, Storr MA, Terreehorst I, Straumann A, Attwood SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United Eur Gastroenterol J*. aprile 2017;5(3):335–58.
15. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, Fritchie KJ, Woosley JT, Shaheen NJ. Clinical and endoscopic characteristics do not reliably differentiate PPI-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in patients undergoing upper endoscopy: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol*. dicembre 2013;108(12):1854–60.
16. Dellon ES, Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. gennaio 2018;154(2):319-332.e3.
17. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, Shaheen NJ, Vyberg M, Sorensen HT, Pedersen L. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis

outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther.* aprile 2015;41(7):662–70.

18. Arias Á, Lucendo AJ. Prevalence of eosinophilic oesophagitis in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* febbraio 2013;25(2):208–12.

19. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M, Beglinger C, Schoepfer AM, Swiss EoE study group. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol.* dicembre 2011;128(6):1349-1350.e5.

20. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* aprile 2014;12(4):589-596.e1.

21. Noel RJ, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med.* 26 agosto 2004;351(9):940–1.

22. Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis: Escalating epidemiology? *J Allergy Clin Immunol.* 1 febbraio 2005;115(2):418–9.

23. Hahn JW, Lee K, Shin JI, Cho SH, Turner S, Shin JU, Yeniova AÖ, Koyanagi A, Jacob L, Smith L, Fond G, Boyer L, Lee SW, Kwon R, Kim S, Shin YH, Rhee SY, Moon JS, Ko JS, Yon DK, Papadopoulos NG. Global Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis, 1976-2022: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* dicembre 2023;21(13):3270-3284.e77.

24. Okada H, Kuhn C, Feillet H, Bach JF. The ‘hygiene hypothesis’ for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol.* aprile 2010;160(1):1–9.

25. Fogg MI, Ruchelli E, Spergel JM. Pollen and eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* ottobre 2003;112(4):796–7.

26. Jensen ET, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol.* maggio 2014;109(5):668–75.

27. Dellon ES, Peery AF, Shaheen NJ, Morgan DR, Hurrell JM, Lash RH, Genta RM. Inverse association of esophageal eosinophilia with *Helicobacter pylori* based on analysis of a US pathology database. *Gastroenterology.* novembre 2011;141(5):1586–92.

28. Jensen ET, Bertelsen RJ. Assessing Early Life Factors for Eosinophilic Esophagitis: Lessons From Other Allergic Diseases. *Curr Treat Options Gastroenterol.* marzo 2016;14(1):39–50.
29. Muir AB, Benitez AJ, Dods K, Spergel JM, Fillon SA. Microbiome and its impact on gastrointestinal atopy. *Allergy.* settembre 2016;71(9):1256–63.
30. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* gennaio 2023;130(1):28–39.
31. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, Kottyan LC, Sucharew H, He H, Mukkada VA, Succop PA, Abonia JP, Foote H, Eby MD, Grotjan TM, Greenler AJ, Dellon ES, Demain JG, Furuta GT, Gurian LE, Harley JB, Hopp RJ, Kagalwalla A, Kaul A, Nadeau KC, Noel RJ, Putnam PE, von Tiehl KF, Rothenberg ME. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* novembre 2014;134(5):1084-1092.e1.
32. Allen-Brady K, Firszt R, Fang JC, Wong J, Smith KR, Peterson KA. Population-based familial aggregation of eosinophilic esophagitis suggests a genetic contribution. *J Allergy Clin Immunol.* ottobre 2017;140(4):1138–43.
33. O’Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* gennaio 2018;154(2):333–45.
34. Rothenberg ME, Spergel JM, Sherrill JD, Annaiah K, Martin LJ, Cianferoni A, Gober L, Kim C, Glessner J, Frackelton E, Thomas K, Blanchard C, Liacouras C, Verma R, Aceves S, Collins MH, Brown-Whitehorn T, Putnam PE, Franciosi JP, Chiavacci RM, Grant SFA, Abonia JP, Sleiman PMA, Hakonarson H. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. *Nat Genet.* aprile 2010;42(4):289–91.
35. Chang X, March M, Mentch F, Nguyen K, Glessner J, Qu H, Liu Y, Furuta G, Aceves S, Gonsalves N, Nadeau K, Cianferoni A, Spergel J, Sleiman P, Hakonarson H. A genome-wide association meta-analysis identifies new eosinophilic esophagitis loci. *J Allergy Clin Immunol.* marzo 2022;149(3):988–98.
36. Namjou B, Marsolo K, Carroll RJ, Denny JC, Ritchie MD, Verma SS, Lingren T, Porollo A, Cobb BL, Perry C, Kottyan LC, Rothenberg ME, Thompson SD, Holm IA, Kohane IS, Harley JB. Phenome-wide association study (PheWAS) in EMR-linked pediatric cohorts, genetically links PLCL1 to speech language development and IL5-IL13 to Eosinophilic Esophagitis. *Front Genet.* 2014;5:401.
37. Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, Ahrens A, Buckmeier BK, Jameson SC, Greenberg A, Kaul A, Franciosi JP, Kushner JP,

Martin LJ, Putnam PE, Abonia JP, Wells SI, Rothenberg ME. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol Baltim Md 1950*. 1 aprile 2010;184(7):4033–41.

38. Kitajima M, Lee HC, Nakayama T, Ziegler SF. TSLP enhances the function of helper type 2 cells. *Eur J Immunol*. luglio 2011;41(7):1862–71.

39. Hui CCK, Rusta-Sallehy S, Asher I, Heroux D, Denburg JA. The effects of thymic stromal lymphopoietin and IL-3 on human eosinophil–basophil lineage commitment: Relevance to atopic sensitization. *Immun Inflamm Dis*. giugno 2014;2(1):44–55.

40. Litosh VA, Rochman M, Rymer JK, Porollo A, Kottyan LC, Rothenberg ME. Calpain-14 and its association with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. giugno 2017;139(6):1762-1771.e7.

41. Kottyan LC, Parameswaran S, Weirauch MT, Rothenberg ME, Martin LJ. The genetic etiology of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. gennaio 2020;145(1):9–15.

42. Cianferoni A, Jensen E, Davis CM. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. settembre 2021;9(9):3268–74.

43. Davis BP, Rothenberg ME. Emerging concepts of dietary therapy for pediatric and adult eosinophilic esophagitis. *Expert Rev Clin Immunol*. aprile 2013;9(4):285–7.

44. Egan M, Atkins D. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. *Curr Allergy Asthma Rep*. 16 giugno 2018;18(8):43.

45. Ram G, Lee J, Ott M, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, Wang ML, Verma R, Liacouras CA, Spergel JM. Seasonal exacerbation of esophageal eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. settembre 2015;115(3):224-228.e1.

46. Sherrill JD, Kc K, Wu D, Djukic Z, Caldwell JM, Stucke EM, Kemme KA, Costello MS, Mingler MK, Blanchard C, Collins MH, Abonia JP, Putnam PE, Dellon ES, Orlando RC, Hogan SP, Rothenberg ME. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. maggio 2014;7(3):718–29.

47. Rochman M, Travers J, Miracle CE, Bedard MC, Wen T, Azouz NP, Caldwell JM, Kc K, Sherrill JD, Davis BP, Rymer JK, Kaufman KM, Aronow BJ, Rothenberg ME. Profound loss of esophageal tissue differentiation in patients with

eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* settembre 2017;140(3):738-749.e3.

48. Jiang M, Ku WY, Zhou Z, Dellon ES, Falk GW, Nakagawa H, Wang ML, Liu K, Wang J, Katzka DA, Peters JH, Lan X, Que J. BMP-driven NRF2 activation in esophageal basal cell differentiation and eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* aprile 2015;125(4):1557–68.

49. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WHI, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* ottobre 2008;122(4):689–93.

50. Hasegawa T, Oka T, Demehri S. Alarmin Cytokines as Central Regulators of Cutaneous Immunity. *Front Immunol.* 2022;13:876515.

51. Brusilovsky M, Rochman M, Rochman Y, Caldwell JM, Mack LE, Felton JM, Habel JE, Porollo A, Pasare C, Rothenberg ME. Environmental allergens trigger type 2 inflammation through ripoptosome activation. *Nat Immunol.* ottobre 2021;22(10):1316–26.

52. Ben-Baruch Morgenstern N, Ballaban AY, Wen T, Shoda T, Caldwell JM, Kliewer K, Felton JM, Abonia JP, Mukkada VA, Putnam PE, Bolton SM, Dwyer DF, Barrett NA, Rothenberg ME. Single-cell RNA sequencing of mast cells in eosinophilic esophagitis reveals heterogeneity, local proliferation, and activation that persists in remission. *J Allergy Clin Immunol.* giugno 2022;149(6):2062–77.

53. Straumann A, Kristl J, Conus S, Vassina E, Spichtin HP, Beglinger C, Simon HU. Cytokine expression in healthy and inflamed mucosa: probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm Bowel Dis.* agosto 2005;11(8):720–6.

54. Blanchard C, Mingler MK, Vicario M, Abonia JP, Wu YY, Lu TX, Collins MH, Putnam PE, Wells SI, Rothenberg ME. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. *J Allergy Clin Immunol.* dicembre 2007;120(6):1292–300.

55. Hirano I, Collins MH, Assouline-Dayana Y, Evans L, Gupta S, Schoepfer AM, Straumann A, Safroneeva E, Grimm M, Smith H, Tompkins CA, Woo A, Peach R, Frohna P, Gujrathi S, Penenberg DN, Li C, Opiteck GJ, Olson A, Aranda R, Rothenberg ME, Dellon ES, HEROES Study Group. RPC4046, a Monoclonal Antibody Against IL13, Reduces Histologic and Endoscopic Activity in Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* febbraio 2019;156(3):592-603.e10.

56. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, Nadeau K, Kaiser S, Peters T, Perez A, Jones I, Arm JP, Strieter RM, Sabo R, Gunawardena KA. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* febbraio 2015;135(2):500–7.

57. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, Burwinkel K, Collins MH, Ahrens A, Alexander ES, Butz BKB, Jameson SC, Kaul A, Franciosi JP, Kushner JP, Putnam PE, Abonia JP, Rothenberg ME. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* gennaio 2011;127(1):208–17, 217.e1-7.
58. Heller NM, Gwinn WM, Donnelly RP, Constant SL, Keegan AD. IL-4 engagement of the type I IL-4 receptor complex enhances mouse eosinophil migration to eotaxin-1 in vitro. *PloS One.* 2012;7(6):e39673.
59. Schleimer RP, Sterbinsky SA, Kaiser J, Bickel CA, Klunk DA, Tomioka K, Newman W, Luscinskas FW, Gimbrone MA, McIntyre BW, Bochner BS. IL-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium. Association with expression of VCAM-1. *J Immunol Baltim Md* 1950. 15 febbraio 1992;148(4):1086–92.
60. Hirano I, Dellon ES, Hamilton JD, Collins MH, Peterson K, Chehade M, Schoepfer AM, Safroneeva E, Rothenberg ME, Falk GW, Assouline-Dayana Y, Zhao Q, Chen Z, Swanson BN, Pirozzi G, Mannent L, Graham NMH, Akinlade B, Stahl N, Yancopoulos GD, Radin A. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* gennaio 2020;158(1):111-122.e10.
61. Al-Horani RA, Chiles R. First Therapeutic Approval for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Insights.* settembre 2022;13(3):238–44.
62. Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, Jameson SC, Kirby C, Konikoff MR, Collins MH, Cohen MB, Akers R, Hogan SP, Assa'ad AH, Putnam PE, Aronow BJ, Rothenberg ME. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* febbraio 2006;116(2):536–47.
63. Mishra A, Hogan SP, Brandt EB, Rothenberg ME. An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. *J Clin Invest.* 1 gennaio 2001;107(1):83–90.
64. Mishra A, Wang M, Pemmaraju VR, Collins MH, Fulkerson PC, Abonia JP, Blanchard C, Putnam PE, Rothenberg ME. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. *Gastroenterology.* gennaio 2008;134(1):204–14.
65. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, Beglinger C, Smith DA, Patel J, Byrne M, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut.* gennaio 2010;59(1):21–30.

66. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, O’Gorman MA, Abonia JP, Young J, Henkel T, Wilkins HJ, Liacouras CA. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. febbraio 2012;129(2):456–63, 463.e1-3.
67. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, Yardley JH, Perman JA, Sampson HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*. novembre 1995;109(5):1503–12.
68. DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. 2006;9(3):210–8.
69. O’Shea KM, Rochman M, Shoda T, Zimmermann N, Caldwell J, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis with extremely high esophageal eosinophil counts. *J Allergy Clin Immunol*. gennaio 2021;147(1):409-412.e5.
70. Wechsler JB, Bolton SM, Amsden K, Wershil BK, Hirano I, Kagalwalla AF. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. luglio 2018;16(7):1056–63.
71. Mueller S, Aigner T, Neureiter D, Stolte M. Eosinophil infiltration and degranulation in oesophageal mucosa from adult patients with eosinophilic oesophagitis: a retrospective and comparative study on pathological biopsy. *J Clin Pathol*. novembre 2006;59(11):1175–80.
72. Otani IM, Anilkumar AA, Newbury RO, Bhagat M, Beppu LY, Dohil R, Broide DH, Aceves SS. Anti-IL-5 therapy reduces mast cell and IL-9 cell numbers in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. giugno 2013;131(6):1576–82.
73. Doyle AD, Masuda MY, Kita H, Wright BL. Eosinophils in Eosinophilic Esophagitis: The Road to Fibrostenosis is Paved With Good Intentions. *Front Immunol*. 2020;11:603295.
74. Aceves SS, Chen D, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. *J Allergy Clin Immunol*. dicembre 2010;126(6):1198-1204.e4.
75. Elieh Ali Komi D, Wöhrl S, Bielory L. Mast Cell Biology at Molecular Level: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. giugno 2020;58(3):342–65.
76. Bolton SM, Kagalwalla AF, Arva NC, Wang MY, Amsden K, Melin-Aldana H, Dellon ES, Bryce PJ, Wershil BK, Wechsler JB. Mast Cell Infiltration Is

Associated With Persistent Symptoms and Endoscopic Abnormalities Despite Resolution of Eosinophilia in Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Am J Gastroenterol.* febbraio 2020;115(2):224–33.

77. Zhang S, Shoda T, Aceves SS, Arva NC, Chehade M, Collins MH, Dellon ES, Falk GW, Gonsalves N, Gupta SK, Hirano I, Khoury P, Leung J, Spergel AKR, Spergel JM, Wechsler JB, Yang GY, Furuta GT, Rothenberg ME, Consortium of Eosinophilic Gastrointestinal Disease Researchers (CEGIR) Investigators Group. Mast cell-pain connection in eosinophilic esophagitis. *Allergy.* giugno 2022;77(6):1895–9.

78. Wen T, Aronow BJ, Rochman Y, Rochman M, Kc K, Dexheimer PJ, Putnam P, Mukkada V, Foote H, Rehn K, Darko S, Douek D, Rothenberg ME. Single-cell RNA sequencing identifies inflammatory tissue T cells in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest.* 8 aprile 2019;129(5):2014–28.

79. Lucendo AJ, Navarro M, Comas C, Pascual JM, Burgos E, Santamaría L, Larrauri J. Immunophenotypic characterization and quantification of the epithelial inflammatory infiltrate in eosinophilic esophagitis through stereology: an analysis of the cellular mechanisms of the disease and the immunologic capacity of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* aprile 2007;31(4):598–606.

80. Morgan DM, Ruiter B, Smith NP, Tu AA, Monian B, Stone BE, Virk-Hundal N, Yuan Q, Shreffler WG, Love JC. Clonally expanded, GPR15-expressing pathogenic effector TH2 cells are associated with eosinophilic esophagitis. *Sci Immunol.* 13 agosto 2021;6(62):eabi5586.

81. Capucilli P, Hill DA. Allergic Comorbidity in Eosinophilic Esophagitis: Mechanistic Relevance and Clinical Implications. *Clin Rev Allergy Immunol.* agosto 2019;57(1):111–27.

82. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, Lucendo AJ, Olalla JM, Vinson LA, Lowichik A, Chen X, Emerson L, Cox K, O’Gorman MA, Peterson KA. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology.* settembre 2014;147(3):602–9.

83. Shaheen NJ, Mukkada V, Eichinger CS, Schofield H, Todorova L, Falk GW. Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* 1 agosto 2018;31(8):doy015.

84. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology.* dicembre 2003;125(6):1660–9.

85. Singla MB, Chehade M, Brizuela D, Maydonovitch CL, Chen YJ, Riffle ME, Achem SR, Moawad FJ. Early Comparison of Inflammatory vs. Fibrostenotic

Phenotype in Eosinophilic Esophagitis in a Multicenter Longitudinal Study. *Clin Transl Gastroenterol.* 17 dicembre 2015;6(12):e132.

86. DeBrosse CW, Franciosi JP, King EC, Butz BKB, Greenberg AB, Collins MH, Abonia JP, Assa'ad A, Putnam PE, Rothenberg ME. Long-term outcomes in pediatric-onset esophageal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol.* luglio 2011;128(1):132–8.

87. Menard-Katcher P, Marks KL, Liacouras CA, Spergel JM, Yang YX, Falk GW. The natural history of eosinophilic oesophagitis in the transition from childhood to adulthood. *Aliment Pharmacol Ther.* gennaio 2013;37(1):114–21.

88. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *J Clin Gastroenterol.* febbraio 2016;50(2):134–40.

89. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc.* giugno 2005;61(7):795–801.

90. Roman S, Savarino E, Savarino V, Mion F. Eosinophilic oesophagitis: from physiopathology to treatment. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* novembre 2013;45(11):871–8.

91. Gonsalves NP, Aceves SS. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* gennaio 2020;145(1):1–7.

92. Pokrzywinski RM, Goodwin B, Dellon ES, Kodroff E, Brooks A, Bailey A, Williams J, Desai NK. Qualitative assessment of the suitability of the Dysphagia Symptom Questionnaire to monitor dysphagia in children aged 7–10 years with eosinophilic esophagitis. *J Patient-Rep Outcomes.* 31 ottobre 2023;7(1):110.

93. Ma C, Schoepfer AM, Dellon ES, Bredenoord AJ, Chehade M, Collins MH, Feagan BG, Furuta GT, Gupta SK, Hirano I, Jairath V, Katzka DA, Pai RK, Rothenberg ME, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Arva NC, Atkins D, Biedermann L, Blanchard C, Cianferoni A, de los Rios CC, Clayton F, Davis CM, de Bortoli N, Dias JA, Falk GW, Genta RM, Ghaffari G, Gonsalves N, Greuter T, Hopp R, Blatman KSH, Jensen ET, Johnston D, Kagalwalla AF, Larsson HM, Leung J, Louis H, Masterson JC, Menard-Katcher C, Menard-Katcher PA, Moawad FJ, Muir AB, Mukkada VA, Penagini R, Pesek RD, Peterson K, Putnam PE, Ravelli A, Savarino EV, Schlag C, Schreiner P, Simon D, Smyrk TC, Spergel JM, Taft TH, Terreehorst I, Vanuytsel T, Venter C, Vieira MC, Vieth M, Vlieg-Boerstra B, von Arnim U, Walker MM, Wechsler JB, Woodland P, Woosley JT, Yang GY, Zevit N, Safroneeva E. Development of a core outcome set for therapeutic studies in eosinophilic esophagitis (COREOS). *J Allergy Clin Immunol.* febbraio 2022;149(2):659–70.

94. Safroneeva E, Coslovsky M, Kuehni CE, Zwahlen M, Haas NA, Panczak R, Taft TH, Hirano I, Dellon ES, Gonsalves N, Leung J, Bussmann C, Woosley JT, Yan P, Romero Y, Furuta GT, Gupta SK, Aceves SS, Chehade M, Straumann A, Schoepfer AM, International EEsAI Study Group. Eosinophilic oesophagitis: relationship of quality of life with clinical, endoscopic and histological activity. *Aliment Pharmacol Ther.* ottobre 2015;42(8):1000–10.
95. McCann E, Chehade M, Spergel JM, Yaworsky A, Symonds T, Stokes J, Tilton ST, Sun X, Kamat S. Validation of the novel Eosinophilic Esophagitis Impact Questionnaire. *J Patient-Rep Outcomes.* 27 novembre 2023;7(1):120.
96. Aceves SS, Alexander JA, Baron TH, Bredenoord AJ, Day L, Dellon ES, Falk GW, Furuta GT, Gonsalves N, Hirano I, Konda VJA, Lucendo AJ, Moawad F, Peterson KA, Putnam PE, Richter J, Schoepfer AM, Straumann A, McBride DL, Sharma P, Katzka DA. Endoscopic approach to eosinophilic esophagitis: American Society for Gastrointestinal Endoscopy Consensus Conference. *Gastrointest Endosc.* 1 ottobre 2022;96(4):576-592.e1.
97. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M, Mizumoto N, Onozato Y, Umehara M, Ueno Y. Endoscopic Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis: Basics and Recent Advances. *Diagn Basel Switz.* 16 dicembre 2022;12(12):3202.
98. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* aprile 2013;62(4):489–95.
99. van Rhijn BD, Verheij J, Smout AJPM, Bredenoord AJ. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict histologic remission in adult patients with eosinophilic esophagitis. *Neurogastroenterol Motil.* novembre 2016;28(11):1714–22.
100. Infante JM, Lamana LF. Eosinophilic esophagitis misdiagnosed twice as esophageal candidiasis. *Gastrointest Endosc.* febbraio 2010;71(2):394–5; discussion 395.
101. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M, Yaoita T, Nishise S, Ueno Y. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol.* aprile 2017;10(2):87–102.
102. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, Straumann A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology.* dicembre 2013;145(6):1230-1236.e1-2.
103. Rodríguez-Sánchez J, Barrio-Andrés J, Nantes Castillejo O, Valdivieso-Cortazar E, Pérez-Martínez I, Boumidí A, Olmos-Jérez JA, Payeras-Llodra G,

Alcaide-Suarez N, Ruiz-Rebollo L, Madrigal-Rubiales B, Gonzalez-Obeso E, de la Santa Belda E, López Viedma B, Molina-Infante J. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* gennaio 2017;45(2):300–9.

104. Salek J, Clayton F, Vinson L, Saffari H, Pease LF, Boynton K, Fang J, Cox K, Peterson KA. Endoscopic appearance and location dictate diagnostic yield of biopsies in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* giugno 2015;41(12):1288–95.

105. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* maggio 2013;108(5):679.

106. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Miehlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* ottobre 2018;155(4):1022-1033.e10.

107. Collins MH, Capocelli K, Yang GY. Eosinophilic Gastrointestinal Disorders Pathology. *Front Med.* 15 gennaio 2018;4:261.

108. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, Boyd JT, Sheridan R, He H, Pentiuik S, Putnam PE, Abonia JP, Mukkada VA, Franciosi JP, Rothenberg ME. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus.* 20 dicembre 2016;30(3):1–8.

109. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, Shaheen NJ. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* dicembre 2009;7(12):1305–13; quiz 1261.

110. Wen T, Rothenberg ME. Clinical Applications of the Eosinophilic Esophagitis Diagnostic Panel. *Front Med.* 14 luglio 2017;4:108.

111. Maslenkina K, Mikhaleva L, Mikhalev A, Kaibysheva V, Atiakshin D, Motilev E, Buchwalow I, Tiemann M. Assessment of the Severity and the Remission Criteria in Eosinophilic Esophagitis. *Biomedicines*. 1 dicembre 2023;11(12):3204.
112. Cotton CC, Moist SE, McGee SJ, Furuta GT, Aceves SS, Dellon ES. A Newly Proposed Severity Index for Eosinophilic Esophagitis is Associated With Baseline Clinical Features and Successful Treatment Response. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. settembre 2023;21(10):2534-2542.e1.
113. Dellon ES. A New Tool to Assess Disease Severity in Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. agosto 2023;19(8):457–62.
114. Dellon ES, Khoury P, Muir AB, Liacouras CA, Safroneeva E, Atkins D, Collins MH, Gonsalves N, Falk GW, Spergel JM, Hirano I, Chehade M, Schoepfer AM, Menard-Katcher C, Katzka DA, Bonis PA, Bredenoord AJ, Geng B, Jensen ET, Pesek RD, Feuerstadt P, Gupta SK, Lucendo AJ, Genta RM, Hiremath G, McGowan EC, Moawad FJ, Peterson KA, Rothenberg ME, Straumann A, Furuta GT, Aceves SS. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. *Gastroenterology*. luglio 2022;163(1):59–76.
115. Molina-Infante J, Arias Á, Alcedo J, Garcia-Romero R, Casabona-Frances S, Prieto-Garcia A, Modolell I, Gonzalez-Cordero PL, Perez-Martinez I, Martin-Lorente JL, Guarner-Argente C, Masiques ML, Vila-Miravet V, Garcia-Puig R, Savarino E, Sanchez-Vegazo CT, Santander C, Lucendo AJ. Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study. *J Allergy Clin Immunol*. aprile 2018;141(4):1365–72.
116. Doerfler B, Lam AY, Gonsalves N. Dietary Management of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol*. novembre 2023;19(11):680–90.
117. Attwood S, Epstein J. Eosinophilic oesophagitis: recent advances and practical management. *Frontline Gastroenterol*. 1 dicembre 2021;12(7):644–9.
118. Lucendo AJ, Arias Á, Molina-Infante J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients With Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. gennaio 2016;14(1):13-22.e1.
119. Aceves SS, Newbury RO, Chen D, Mueller J, Dohil R, Hoffman H, Bastian JF, Broide DH. Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. *Allergy*. gennaio 2010;65(1):109–16.

120. Visaggi P, Savarino E, Sciume G, Chio TD, Bronzini F, Tolone S, Frazzoni M, Pugno C, Ghisa M, Bertani L, Bellini M, Savarino V, Peroni D, Marchi S, de Bortoli N. Eosinophilic esophagitis: clinical, endoscopic, histologic and therapeutic differences and similarities between children and adults. *Ther Adv Gastroenterol*. 2021;14:1756284820980860.
121. Alexander JA, Jung KW, Arora AS, Enders F, Katzka DA, Kephardt GM, Kita H, Kryzer LA, Romero Y, Smyrk TC, Talley NJ. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. luglio 2012;10(7):742-749.e1.
122. Lucendo AJ, Miehle S, Schlag C, Vieth M, von Arnim U, Molina-Infante J, Hartmann D, Bredenoord AJ, Ciriza de Los Rios C, Schubert S, Brückner S, Madisch A, Hayat J, Tack J, Attwood S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Straumann A, International EOS-1 Study Group. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-Controlled Trial. *Gastroenterology*. luglio 2019;157(1):74-86.e15.
123. Meek PD, Hemstreet B. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. *Pharmacotherapy*. aprile 2023;43(4):338–48.
124. Strauss AL, Falk GW. Refractory eosinophilic esophagitis: what to do when the patient has not responded to proton pump inhibitors, steroids and diet. *Curr Opin Gastroenterol*. 1 luglio 2022;38(4):395–401.
125. Allakos Inc. A Phase 2/3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Lirentelimab (AK002) in Adult and Adolescent Patients With Active Eosinophilic Esophagitis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 dic [citato 1 gennaio 2024]. Report No.: NCT04322708. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322708>
126. Dellon ES, Peterson KA, Murray JA, Falk GW, Gonsalves N, Chehade M, Genta RM, Leung J, Khoury P, Klion AD, Hazan S, Vaezi M, Bledsoe AC, Durrani SR, Wang C, Shaw C, Chang AT, Singh B, Kamboj AP, Rasmussen HS, Rothenberg ME, Hirano I. Anti-Siglec-8 Antibody for Eosinophilic Gastritis and Duodenitis. *N Engl J Med*. 22 ottobre 2020;383(17):1624–34.
127. Pfizer. A Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of Etrasimod in Adult Subjects With Eosinophilic Esophagitis [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 set [citato 1 gennaio 2024]. Report No.: NCT04682639. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04682639>
128. AstraZeneca. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Phase 3 Efficacy and Safety Study of Tezepelumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis (CROSSING). [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2024 apr

[citato 1 gennaio 2024]. Report No.: NCT05583227. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05583227>

129. Moole H, Jacob K, Duvvuri A, Moole V, Dharmapuri S, Boddireddy R, Uppu A, Puli SR. Role of endoscopic esophageal dilation in managing eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. aprile 2017;96(14):e5877.
130. Cook D, Zala A, Bollipo S, Potter MDE, Walker MM, Talley NJ. Oesophageal food bolus obstruction and eosinophilic oesophagitis. *Intern Med J*. agosto 2019;49(8):1032–4.
131. Dellon ES, Gupta SK. A conceptual approach to understanding treatment response in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. ottobre 2019;17(11):2149–60.
132. Hirano I, Dellon ES, Gupta SK, Katzka DA, Collins MH, Wojtowicz AM, Terreri B, Zhang W, Boules M, Bhatia S, Desai NK. Safety of an investigational formulation of budesonide (budesonide oral suspension) for eosinophilic oesophagitis: an integrated safety analysis of six phase 1-3 clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*. maggio 2023;57(10):1117–30.
133. Straumann A, Lucendo AJ, Miehlke S, Vieth M, Schlag C, Biedermann L, Vaquero CS, Ciriza de Los Rios C, Schmoecker C, Madisch A, Hruz P, Hayat J, von Arnim U, Bredenoord AJ, Schubert S, Mueller R, Greinwald R, Schoepfer A, Attwood S, International EOS-2 Study Group. Budesonide Orodispersible Tablets Maintain Remission in a Randomized, Placebo-Controlled Trial of Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. novembre 2020;159(5):1672-1685.e5.
134. Nennstiel S, Schlag C. Treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids. *World J Gastroenterol*. 28 settembre 2020;26(36):5395–407.
135. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduru P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(6):1111–9.
136. Dickerson A, Kolemen A, Kime K, Chaiboonma K, Dohil R, Furuta GT, Dellon ES, Aceves SS. The Index of Severity for Eosinophilic Esophagitis (I-SEE) Reflects Longitudinal Clinicopathologic Changes in Children. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. aprile 2024;22(4):732-740.e1.
137. Hirano I, Chan ES, Rank MA, Sharaf RN, Stollman NH, Stukus DR, Wang K, Greenhawt M, Falck-Ytter YT. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. maggio 2020;124(5):416–23.

138. Dellon ES, Woosley JT, Arrington A, McGee SJ, Covington J, Moist SE, Gebhart JH, Tylicki AE, Shoyoye SO, Martin CF, Galanko JA, Baron JA, Shaheen NJ. Efficacy of Budesonide vs Fluticasone for Initial Treatment of Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology*. luglio 2019;157(1):65-73.e5.